



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECIN ET DE PHARMACIE
FES



PRISE EN CHARGE DES EFFETS SECONDAIRES DE L'IRRADIATION

AU SERVICE DE RADIOTHERAPIE CHU HASSAN II DE FES

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur HAYAT BAISSSEL

Née le 08 Juin 1986 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Radiothérapie

Sous la direction de:

Professeur SI ABDERRAHMAN EL MAZGHI

SESSION Juin 2017

A Mes Chers Professeurs,

C'est avec un immense plaisir que nous avons l'honneur aujourd'hui d'écrire ce modeste mot afin de rendre hommage à nos chers maîtres qui nous ont accompagnés le long de notre formation et qui ont fourni les efforts nécessaires pour notre apprentissage.

Nous ne pouvons trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer notre gratitude et notre profond respect. Vos qualités humaines et professionnelles seront pour nous un modèle à suivre.

Que nos chers maîtres trouvent dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et grand estime. Je vous resterai respectueuse et dévouée à vie.

SOMMAIRE

I-	INTRODUCTION.....	06
II-	ORGANISATION TISSULAIRE.....	08
	A- Tissus compartimentaux.....	08
	B- Tissus non compartimentaux.....	09
III-	NOTION D'EFFETS PRECOCES ET TARDIFS.....	11
	A- Effets précoces.....	11
	B- Effets tardifs.....	12
	C- Association effets précoces–effets tardifs.....	13
IV-	FACTEURS DE RADIOSENSIBILITE DES TISSUS SAINS.....	14
	A- Facteurs liés au traitement.....	14
	1- Rôle du volume irradié.....	14
	2- Rôle du fractionnement.....	15
	3- Rôle de l'étalement.....	17
	4- Dose totale.....	17
	B- Facteurs liés au patient.....	18
	1- Circonstances favorisantes.....	18
	2- Cadre génétique.....	18
V-	TESTS PREDICTIFS POUR LA TOXICITE.....	19
	A- Etudes en cours.....	19
	B- Perspectives génétiques.....	21
VI-	CLASSIFICATION DE LA TOXICITE DE LA RADIOTHERAPIE.....	22
	A- Echelles d'évaluation de la toxicité en cancérologie.....	22

B-	Echelle internationale CTC v 4.0.....	24
VII-	EFFETS SECONDAIRES DE L'IRRADIATION SUR LES ORGANES A RISQUE ET STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE.....	27
	• Réactions générales.....	28
	• Peau.....	31
	• Système nerveux.....	43
	• Sphère oro-faciale.....	48
	• Thorax.....	75
	• Abdomen.....	86
	• Pelvis.....	94
	• Cancers secondaires.....	102
VIII-	CONCLUSION.....	104
IX-	RESUME.....	105

ABREVIATIONS

ATB : Antibiotique

AVK : Antivitamine K

CNO : compléments nutritionnels oraux

EMG : Electromyogramme

Fig : Figure

HBD : Hygiène bucco-dentaire

HTIC : Hypertension intracrânienne

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IMRT : Radiothérapie avec modulation d'intensité

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LOB : Limitation d'ouverture buccale

ORN : Ostéoradionécrose

RTH : Radiothérapie

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigue

TC : Tronc cérébral

VADS : voies aéro-digestives supérieures

I- INTRODUCTION

Le succès de la radiothérapie dépend principalement, de la dose totale délivrée de manière homogène au niveau de la tumeur. Cependant, la délivrance de cette dose est limitée par la tolérance des tissus sains dans le volume irradié.

La préservation de la qualité de ces tissus est donc une préoccupation majeure pour le radiothérapeute et est intégrée dans la prise en charge quotidienne et le suivi des patients.

Le compromis de la radiothérapie est de permettre la guérison de la tumeur en minimisant les complications, en assurant ainsi un meilleur index thérapeutique.

On distingue :

Les effets secondaires dits aigus ou précoces qui se produisent pendant le traitement et les quelques semaines qui suivent. Ils sont souvent temporaires.

Les effets secondaires dits tardifs, appelés aussi complications, qui peuvent apparaître plusieurs mois après la fin du traitement, voire plus tard. Ils peuvent être durables (on parle alors de séquelles).

Les effets secondaires varient selon la zone traitée (glande mammaire, paroi du thorax, ganglions), la dose de rayons délivrée, la technique utilisée, l'effet des autres traitements, la sensibilité individuelle et l'état de santé général du patient.

Les conséquences de l'irradiation sur les tissus dépendent des populations cellulaires de ce tissu. Le tissu tumoral est un tissu en croissance. L'évolution après la radiothérapie est la résultante de la disparition des cellules tumorales tuées et de la multiplication des cellules survivantes. Les tissus sains sont des tissus en équilibre. L'irradiation entraîne une diminution des cellules souches indifférenciées, l'élimination des cellules différenciées. Le renouvellement cellulaire après irradiation est souvent rapide, il peut être très lent (rein).

L'irradiation peut entraîner une mort mitotique et/ou parfois tuer la cellule par apoptose. Dans le présent travail, seront étudiées les conséquences directes de ces morts cellulaires au niveau des tissus sains et/ou des organes dits à risque, ces conséquences constituant les effets dits, soit « déterministes », soit « stochastiques ».

On rappelle que les effets déterministes sont caractérisés par l'existence d'un seuil de dose : au-dessous de ce seuil, rien n'est observé ; les effets apparaissent au niveau du seuil et leur sévérité augmente alors avec la dose reçue.

Les effets déterministes s'opposent aux effets stochastiques (ou aléatoires, probabilistes) ; ces derniers sont principalement les effets carcinogène et mutagène. Pour ces effets stochastiques, il n'existe classiquement pas de seuil et c'est la probabilité de l'effet (et non l'effet lui-même et sa gravité) qui augmente avec la dose, selon une relation dite « dose–effet » qui peut être complexe.

Le traitement des effets secondaires de la radiothérapie doit être soigneusement planifié et administré de façon à les réduire le plus possible. L'équipe médicale doit informer le patient sur ceux qui peuvent se produire pour chaque localisation de cancers et sur les moyens d'y faire face. Un suivi régulier permet de les détecter et de réajuster le traitement si nécessaire.

II- ORGANISATION TISSULAIRE

Les effets déterministes dépendent étroitement du type d'organisation tissulaire. On distingue schématiquement deux types d'organisation, ou deux types de tissus :

- les tissus dits « compartimentaux » (en anglais hierarchical) ;
- les tissus « non compartimentaux » (en anglais flexible).

A- LES TISSUS COMPARTIMENTAUX

Comme leur dénomination le suggère, les tissus compartimentaux comportent plusieurs «compartiments» :

- un compartiment (constant) de cellules souches (ou compartiment germinatif avec cellules capables de mitose) ;
- un compartiment de cellules en voie de maturation (inconstant) ;
- un compartiment (constant) de cellules différenciées.

L'exemple-type du tissu compartimental « complet » est la moelle osseuse, qui comporte les trois compartiments ; les cellules souches (au niveau de la moelle osseuse), le compartiment de maturation (au même niveau) et les cellules différenciées (les cellules sanguines circulantes).

Dans ces tissus compartimentaux, si l'on ne considère en première approche que la mort mitotique, seules les cellules qui se divisent seront sensibles à l'action des rayonnements ionisants, c'est-à-dire :

- les cellules souches (essentiellement) ;
- les cellules du compartiment de maturation, si celui-ci existe dans le tissu concerné.

À l'inverse, les cellules différenciées, qui ne se divisent plus, sont théoriquement du moins totalement insensibles à la mort « mitotique » et de ce fait « radiorésistantes ».

Dans le cas d'une irradiation qui détruirait tout le compartiment de cellules souches d'un tissu ou d'un organe, ce tissu ou cet organe va disparaître mais au terme d'un délai variable dépendant étroitement de la durée de vie des cellules différenciées. . .

Le délai d'expression du déficit fonctionnel de l'organe ou du tissu irradié peut donc varier dans des proportions importantes. Si l'on reprend l'exemple de la moelle osseuse, en cas d'irradiation médullaire totale détruisant toutes les cellules souches de la moelle, une neutropénie et une thrombopénie seront observées très rapidement, après seulement quelques jours (cela étant directement lié à la durée de vie – très brève – des leucocytes et des plaquettes). En revanche, l'anémie ne sera observée qu'après quelques semaines (puisque la durée de vie des hématies est de 120 jours).

Dans le cas de l'épiderme, la durée de vie des cellules différenciées qui ont pris naissance à partir de la couche basale (où se trouvent les cellules souches) est d'environ trois semaines. Si une irradiation détruit ce compartiment de cellules souches, l'apparition de l'épithéliite exsudative (qui correspond à la mise à nu du derme suite à la disparition de l'épiderme) ne se fera qu'au terme d'environ trois semaines.

B- LES TISSUS NON COMPARTIMENTAUX :

Pour les tissus dits « non compartimentaux » (poumon, foie...), le comportement face à l'irradiation est très différent. Dans ce cas de figure, il n'existe pas de cellules souches individualisées ; de fait, chaque cellule de l'organe ou du tissu peut, en cas de nécessité, jouer ce rôle, pour remplacer une cellule ayant disparu dans son voisinage immédiat. . .

En cas d'irradiation préalable, les cellules jouant ce rôle de « cellules souches » et entrant en mitose pour remplacer les cellules ayant disparu (au terme normal de leur vie de cellules différenciées) vont alors mourir de « mort mitotique ».

Cette impossibilité de remplacer les cellules disparaissant « normalement », et la mort de celles qui entrent en mitose pour tenter de combler le déficit, va conduire à une diminution progressive du nombre de cellules nobles du tissu ou de l'organe en cause.

De fait, cette diminution progressive peut être très longtemps bien tolérée par l'organisme, le nombre de cellules fonctionnelles d'un organe ou tissu donné étant souvent surdimensionné dans notre organisme.

Cependant, il va arriver un moment où le nombre de cellules atteint un seuil considéré comme non tolérable. Il semble alors que soit envoyé un « message » (probablement par

voie humorale) enjoignant à l'ensemble des cellules de l'organe de se diviser pour compenser le déficit... Il s'agit ici du même mécanisme que pour le phénomène de l'hypertrophie compensatrice d'un organe, bien connu, par exemple, pour le rein.

Comme les cellules recevant ce message leur enjoignant de se diviser ont été préalablement irradiées, elles meurent alors, et toutes ensemble, de mort mitotique. Ce phénomène peut donc entraîner la destruction – partielle ou complète – brutale de l'organe ou du tissu irradié et cela, plusieurs mois (voire années) après l'irradiation. . . On parle alors du phénomène d'« avalanche ».

III- EFFETS PRECOCES ET TARDIFS

Pour les radiothérapeutes, il est d'usage de définir les effets précoces comme les effets survenant dans les six mois suivant le début de l'irradiation, c'est-à-dire les effets observés au cours et au décours de la radiothérapie. Les effets dits tardifs sont classiquement ceux observés plus de six mois après l'irradiation.

A- EFFETS PRECOCES.

- Réactions précoces intéressant les tissus à renouvellement rapide comme la peau (épithéliite), la muqueuse (mucite), et la MO sont organisés selon un mode Hiérarchique.
- La vitesse de survenue des réactions aiguës ne reflète pas la radiosensibilité tissulaire, mais dépend du temps de renouvellement de chaque tissu.
- Deux voies pour maintenir ou restaurer la fonction :
 - ❖ Réparation des lésions de l'ADN : limite mort cellulaire.
 - ❖ Prolifération des cellules survivantes : remplacement d'une partie des pertes cellulaires.
- Cinétique de repopulation : s'accélère quand l'irradiation est interrompue.
- Cette repopulation augmente la tolérance à l'Irradiation
- Le temps de latence avant la survenue de la repopulation est très court pour les tissus à renouvellement rapide :
 - 24 h pour le jéjunum et
 - 10 à 12 jours après l'irradiation de la muqueuse pharyngée.
- L'intensité des réactions aiguës dépend de la dose reçue par unité de temps qui détermine le taux de déplétion en cellules souches
- Si la dose d'irradiation est suffisamment élevée pour tuer toute les cellules souches, la régénération cellulaire dépend des possibilités de migration des cellules souches adjacentes.
- Les réactions aiguës sont transitoires avec une récupération complète si le taux des cellules souches n'est pas descendu au dessous d'un nombre critique.
- Si le nombre de cellules survivantes est trop faible, l'absence de cicatrisation des réactions aiguës peut conduire à des lésions chroniques qui sont la conséquence directe de réactions aiguës: consequentiel effect.

B- EFFETS TARDIFS

Leur physiopathologie est en règle beaucoup plus complexe. Ils peuvent, en effet, être liés :

- en théorie, à des tissus compartimentaux avec durée de vie longue des cellules différenciées (cette éventualité est rare) ;
- aux tissus non compartimentaux, dont le rythme de prolifération est en général lent, voire très lent. Comme on l'a vu précédemment, le phénomène d'avalanche peut ne se faire que plusieurs mois, voire années après l'irradiation. . .
- à des lésions tardives directement consécutives à des réactions précoces très sévères, comme des nécroses précoces étendues (il s'agit ici des consequential effects des anglo-saxons) ;
- au développement d'une fibrose radio-induite plus ou moins sévère. Ce point est si important que certains radiobiologistes centrent maintenant tout leur raisonnement concernant les effets tardifs de l'irradiation, sur la constitution progressive de cette fibrose radio-induite. On sait d'ailleurs maintenant que cette fibrose n'est en rien une sorte de cicatrice collagène acellulaire et définitivement « fixée ». Il s'agit en fait véritablement d'un tissu vivant, paucicellulaire mais non acellulaire, survenant suite à une « cascade » de cytokines et capable de s'auto-entretenir sous l'action de multiples facteurs, parmi lesquels le transforming growth factor (TGF) bêta joue un rôle majeur. Cette nouvelle approche de la fibrose a permis de comprendre certaines évolutions très tardives de lésions fibrotiques radio-induites vers la nécrose et a aussi permis d'envisager des traitements susceptibles de « réverser », dans certains cas, le phénomène fibrotique (comme la superoxydismutase – SOD – ou l'association pentoxifylline–tocophérol).

Par ailleurs, l'exemple du système nerveux central a permis de mesurer la complexité physiopathologique de certaines lésions tardives secondaires à l'irradiation. En effet, on sait que les neurones ne se divisent pas : ils ne peuvent donc pas mourir de « mort mitotique » et seraient par voie de conséquence « radiorésistants ». Or les cliniciens savent bien depuis un siècle que des lésions tardives du système nerveux central, parfois sévères, peuvent être observées. En fait, ces lésions tardives du système nerveux central ne sont pas liées

directement aux neurones (sauf dans quelques cas particuliers de certaines morts par apoptose de neurones embryonnaires) mais : au tissu glial ; à l'endothélium vasculaire.

Ces deux structures sont des tissus non compartimentaux à prolifération lente ; à terme, leur disparition après irradiation prive les neurones de leur soutien (en particulier de leur oxygénation), entraînant indirectement leur disparition.

C- ASSOCIATION EFFETS PRECOCES–EFFETS TARDIFS

Un organe complexe comprenant à la fois un tissu compartimental et un (ou plusieurs) tissu(s) non compartimental(aux) pourra présenter successivement des effets précoces et des effets tardifs. L'exemple-type est le tube digestif ; ce dernier comprend :

- un tissu compartimental ; la muqueuse, responsable d'effets précoces (accélération du transit, diarrhée, douleurs abdominales. . .) ;
- plusieurs tissus non compartimentaux ; sous-muqueuse, musculuse, séreuse, possiblement responsables d'effets tardifs (sténose, occlusion. . .).

Les effets secondaires tardifs ne sont pas obligatoirement corrélés avec la toxicité aiguë mais il existe probablement un continuum à l'échelle cellulaire et tissulaire. C'est dans cette optique que différents tests de radiosensibilité des tissus sains sont ou ont été élaborés afin d'identifier quel patient est intrinsèquement à haut risque de toxicité.

IV- FACTEURS DE RADIOSENSIBILITE DES TISSUS SAINS

A- FACTEURS LIES AU TRAITEMENT :

Le risque, la sévérité et la nature des réactions dépendent intimement des modalités d'irradiation. En effet, quatre déterminants conditionnent ces réactions.

1- Rôle du volume irradié

La sévérité de l'atteinte d'un organe irradié est souvent proportionnelle au volume d'organe traité. L'irradiation des poumons en est un bon exemple : le déficit de capacité vitale correspond en règle de façon étroite au pourcentage du volume pulmonaire irradié au-delà de la dose-seuil (pour le poumon, de l'ordre de 20 Gy en étalement-fractionnement classique de 5 séances de 2Gy par semaine). Ainsi, l'irradiation dite en « mantelet complet » pour la maladie de Hodgkin couvrait environ 20 % du volume pulmonaire ; les mesures de capacités vitales fonctionnelles effectuées après ce traitement retrouvaient en règle générale un déficit de capacité vitale fonctionnelle de l'ordre de 20%.

En dehors des effets sur le compartiment cellulaire différencié, le volume d'irradiation peut aussi porter atteinte à la réserve fonctionnelle d'un organe. Par exemple, dans le cas de la moelle hématopoïétique et des glandes salivaires, c'est le volume de tissu sain épargné par l'irradiation qui permet d'éviter la complication.

Cependant, il convient de garder à l'esprit que cela est vrai uniquement pour les organes qui présentent un agencement dit « en parallèle » de leurs unités fonctionnelles (poumon, rein, foie, etc.) (Fig. 1).

La situation est totalement différente pour les organes agencés « en série » (Fig. 2). Pour ces organes, dont chaque unité est strictement dépendante des unités situées en amont, l'irradiation même d'un très petit volume sera susceptible d'entraîner des lésions extrêmement graves. L'exemple-type en est la moelle épinière : une lésion transverse complète de la moelle épinière, même impliquant un volume très limité, sera responsable d'une complication gravissime ; paraplégie ou tétraplégie.

En résumé, Le volume de tissu sain irradié peut conditionner le risque de complications en radiothérapie. Ce volume irradié est un paramètre majeur pour les organes « en parallèle »

(comme le poumon, le rein, le foie...). En revanche, pour les organes « en série », l'irradiation d'un volume très limité pourra être responsable de complications majeures.

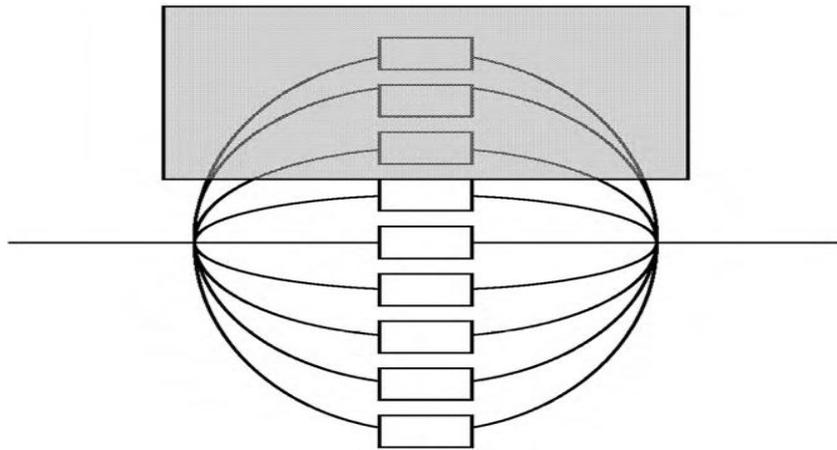


Figure 1 : Organe structuré « en parallèle » : irradiation d'un tiers du volume (en gris) ; déficit fonctionnel d'un tiers

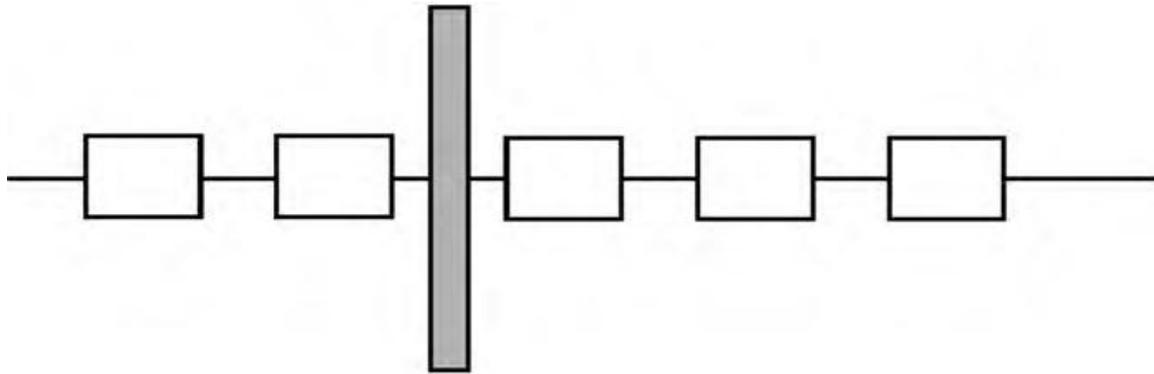


Figure 2 : Organe en série : une irradiation transverse, même d'un petit volume (en gris), sera responsable d'un arrêt fonctionnel total.

2- Rôle du fractionnement

Le fractionnement en radiothérapie est souvent exprimé en nombre de séances (ou de «fractions») et cela vaut aussi pour les irradiations accidentelles. En fait, sur le plan radiobiologique, un meilleur paramètre de fractionnement serait la dose délivrée par séance (ou par fraction).

La dose par fraction est généralement de 1,8 à 2 Gy. Les tissus sains à réponse tardive sont particulièrement sensibles aux modifications de cette dose par fraction. En effet, l'utilisation de dose par fraction inférieure à 1,8 Gy (hyperfractionnement) permet de réduire l'incidence et la sévérité des séquelles radio-induites tout en conservant une dose totale thérapeutique

identique. De plus, l'utilisation d'un hyperfractionnement permet également de délivrer une dose totale plus élevée à la tumeur sans majorer la toxicité tardive.

La durée à respecter entre les fractions n'est pas parfaitement connue mais de nombreuses données expérimentales et cliniques confirment qu'un délai d'au moins six heures entre deux fractions permet la réparation d'au moins 50 % des lésions radio-induites.

Cet intervalle représente un facteur majeur de toxicité tardive en raison de la corrélation entre la capacité importante de réparer les lésions radio-induites de l'ADN et la sensibilité au fractionnement des tissus sains à réponse tardive.

Une idée assez précise de la sensibilité au fractionnement (ou mieux sensibilité à la variation de la dose par fractions) est donnée par le rapport alpha/bêta du modèle linéaire quadratique des courbes de survie cellulaire:

- Si le rapport est élevé (10–20 Gy), cette sensibilité est « faible » ;
- Si le rapport est bas (2–5 Gy), cette sensibilité est « élevée ».

Les tissus ou organes avec rapport alpha/bêta élevé sont essentiellement les tissus compartimentaux responsables des effets précoces ou aigus et à prolifération rapide (épiderme, muqueuses...) : ces tissus ou organes sont donc en règle peu sensibles à la variation de la dose par fraction.

Les tissus ou organes avec rapport alpha /bêta bas sont essentiellement les tissus non compartimentaux responsables des effets tardifs et à prolifération lente ; ces tissus ou organes sont en règle très sensibles aux variations de la dose par fraction ; la situation paraît donc claire en ce qui concerne les tissus sains ; il est d'usage d'utiliser un rapport alpha/bêta de 10 à 15Gy quand il s'agit de calculer les équivalences pour des réactions précoces et un rapport alpha/bêta de 3Gy quand il s'agit de réactions tardives.

Les données radiobiologiques récentes permettent même d'affiner si nécessaire ces chiffres ; pour le système nerveux central, le rapport alpha/bêta serait plutôt plus bas que 3Gy (2Gy ?) et pour les réactions tardives de la muqueuse rectale, le rapport serait un peu supérieur à 3 Gy (4 ou 5 Gy).

3- Rôle de l'étalement

L'étalement de l'irradiation (durée totale en jours) est un paramètre capital de l'efficacité ou de la toxicité de l'irradiation et cela, tout à la fois en radiothérapie et en situation d'exposition accidentelle. En revanche, tous les tissus ou organes ne sont pas égaux devant des modifications de l'étalement ; à dose égale, les tissus ou organes à renouvellement rapide (il s'agit essentiellement ici des tissus compartimentaux responsables d'effets précoces) sont protégés par une augmentation de l'étalement (c'est-à-dire une augmentation de la durée totale de l'irradiation) par rapport aux tissus/organes à prolifération lente, car ces tissus ou organes à renouvellement rapide peuvent se repeupler pendant l'irradiation.

La situation est diamétralement opposée pour les tissus ou organes à prolifération lente (il s'agit ici de la plupart des tissus non compartimentaux). Dans ces cas, l'étalement de l'irradiation joue, certes, aussi un rôle protecteur mais de façon beaucoup moins marquée.

Ici, se situe l'un des dilemmes de l'oncologie : la grande majorité des tumeurs malignes prolifère rapidement, si bien qu'elles sont « protégées » par une augmentation de l'étalement de l'irradiation ; pour les cancers ORL par exemple, les temps de doublement potentiel sont de l'ordre de trois à cinq jours ; ils peuvent même être encore plus courts pour certaines tumeurs très évolutives, comme les cancers du sein inflammatoires ou le lymphome de Burkitt.

En conséquence, toute augmentation de la durée (temps total) de l'irradiation :

- protège efficacement les tissus ou organes sains à prolifération rapide (réduisant ainsi la fréquence et la gravité des effets précoces);
- mais protège la plupart des tumeurs, avec une augmentation du risque de rechute locale.

4- Dose totale.

Les effets secondaires tardifs sont majoritairement déterministes et apparaissent à partir d'une dose-seuil. De plus, la pente de la relation dose-effet est plus forte pour les tissus à réponse tardive que pour les tissus sains à réponse précoce. Ainsi, une réduction modérée de la dose délivrée aux tissus sains peut avoir un impact important sur l'incidence et la gravité des lésions tardives.

B- FACTEURS LIES AU PATIENT :

1- Circonstances favorisantes

Le risque de complications ou de séquelles après irradiation apparaît majoré dans un certain nombre de circonstances favorisantes comme le grand âge, les traitements associés, chimiothérapie ou hormonothérapie, le tabagisme, les affections microvasculaires (diabète, hypertension artérielle) et la sclérodémie généralisée.

2- Cadre génétique

En effet, certaines maladies génétiques sont caractérisées par des anomalies des mécanismes cellulaires de réparation des lésions moléculaires radio-induites et s'accompagnent d'une hypersensibilité des tissus sains. Ces effets secondaires sont le plus souvent aigus et sont associés à d'autres signes cliniques parfois polymalformatifs et connus dans l'histoire du patient.

En revanche, il a été clairement identifié que dans une même population sans pathologie phénotypique identifiable et traitée de manière homogène sur le plan technique, l'existence d'une radiosensibilité intrinsèque différente des tissus sains. La piste d'un déficit ou d'une modification génique pourrait permettre d'identifier une frange de la population à risque.

	Réactions précoces	Complications tardives
Dose	+++	+++
Etalement	+++	+/-
Volume irradié	+++	+++
Fractionnement	0	+++
Balistique	+++	+++
Chimiothérapie	+++	? Sauf CDDP pour rein
Antécédents Chirurgicaux		++ Abdomen

Tableau1 : récapitulatif des facteurs de radiosensibilité des tissus sains

V- TESTS PREDICTIFS DE RADIOTOXICITE.

Les traitements anticancéreux, dont la radiothérapie, sont essentiellement limités par la dose de tolérance des tissus sains, notamment ceux à réponse tardive. Sur le plan technique, l'étude des caractéristiques radiobiologiques cellulaires des tissus sains pose a priori moins de problèmes que celles des tumeurs, en raison notamment de l'accessibilité des tissus, de la quantité de matériel disponible et de l'homogénéité des populations cellulaires. De plus, dans l'hypothèse d'une anomalie génique à l'origine d'une hypersensibilité individuelle, le diagnostic pourrait être effectué à partir de lymphocytes sanguins ou de fibroblastes provenant d'une biopsie de peau.

Les lymphocytes semblent le tissu de choix en raison de la facilité de prélèvement et de la quantité disponible. L'apoptose radio-induite lymphocytaire a été évaluée depuis quelques années et représente le type de mort cellulaire sensible et reproductible. De plus, les sous-types lymphocytaires CD4 et CD8 sont parfaitement séparables des autres sous-types par une technique de cytométrie de flux.

D'autres types cellulaires (fibroblastes surtout) et plusieurs méthodes d'évaluation (micronoyaux, aberrations chromosomiques létales) ont été étudiés mais les résultats en termes de prédictivité des effets secondaires tardifs restent contradictoires.

A- ETUDES EN COURS

Dans une étude rétrospective, la prédiction des effets secondaires tardifs après radiothérapie a été évaluée par le taux d'apoptose des lymphocytes CD8 radio-induite (TALRI) in vitro. Ainsi, un tube de sang hépariné de 5ml a été prélevé chez 399 patients traités par irradiation externe dans un but curatif. Chaque prélèvement a été préparé puis irradié à une dose unique de 8Gy. 48 heures après, les lymphocytes ont été sélectionnées et le taux d'apoptose a été mesuré par cytométrie en flux.

Tous les patients ont été suivis régulièrement et la toxicité tardive a été répertoriée et classée selon l'échelle RTOG/EORTC. Six patients ont refusé la radiothérapie après le prélèvement de sang et ont été exclus des analyses. La majorité des patients étaient atteints d'un cancer du sein ($n = 149$, 147 femmes et deux hommes), d'un cancer ORL ($n = 75$) ou

d'un cancer de la prostate ($n = 36$). Les taux de toxicité tardive de grade 2 et 3 ont été respectivement de 31% (121/393) et de 7% (28/393).

Un taux bas du taux d'apoptose lymphocytaire CD8 radio-induite a été statistiquement corrélé avec le pourcentage de toxicité tardive de grade supérieur ou égal à 2 ($p < 0,0001$). Un taux d'apoptose lymphocytaire CD8 radioinduite supérieur à 24 a été retrouvé chez tous les patients n'ayant pas souffert de toxicité de grade 3 ($p < 0,0001$). Les taux d'incidence cumulative à deux ans d'effets tardifs de grade supérieur ou égal à 2 ont été respectivement de 70, 32 et 12% pour les taux d'apoptose lymphocytaire CD8 radio-induite inférieur ou égal à 16, 16–24 et supérieur à 24 %.

Sur les 399 patientes de l'étude décrite ci-dessus, 147 patientes, atteintes d'un cancer du sein ont été traitées par chirurgie conservatrice et irradiation adjuvante, 90 patientes ont débuté le tamoxifène (20 mg/jour) avant celui de la radiothérapie. Le taux de survie sans fibrose à deux ans était de 51% dans le groupe radiothérapie qui a reçu le tamoxifène contre 80% dans le groupe sans tamoxifène ($p = 0,029$). De plus, cette différence était très nette chez les patientes à risque d'effets secondaires tardifs.

Dans le sous-groupe des 147 patientes, celles dont le taux de survie sans fibrose était nettement moins élevé étaient celles qui avaient également un taux d'apoptose lymphocytaire CD8 radio-induite bas. L'analyse des taux de survie sans fibrose en fonction de la prise ou non de tamoxifène et du taux d'apoptose lymphocytaire CD8 radio-induite a montré que les patientes qui avaient un taux d'apoptose lymphocytaire CD8 radio-induite inférieur à 16% et qui ont reçu du tamoxifène et de la radiothérapie en concomitance avaient un taux de survie sans fibrose de seulement 20 %. En revanche, les patientes qui avaient un taux d'apoptose lymphocytaire CD8 radio-induite élevé ont été très peu sensibles à la prescription concomitante de tamoxifène et de radiothérapie.

Ces premiers résultats nous incitent à développer ce test en pratique clinique. Cependant, aucune étude multicentrique à très large échelle n'est disponible à ce jour. En attendant, des questions nécessitent encore des réponses :

- la pertinence de ce test dans 2 cancers nécessitant une escalade de dose (sein et prostate).
- la faisabilité d'un test biologique simple.

B- PERSPECTIVES GENETIQUES

Deux approches complémentaires ont été développées afin de déterminer les patients à risque de développer une toxicité tardive radio-induite :

- le taux d'apoptose lymphocytaire radio-induite bas ;
- un nombre d'altérations supérieur ou égal à quatre de type *single nucleotide polymorphism (SNP)*.

Nous avons proposé de corréler ces deux approches. Sur les 393 patients inclus dans l'étude prospective présenté ci-dessus, 16 patients ont souffert de toxicité radio-induite de grade supérieur ou égal à 3 (groupe A). Tous avaient un taux d'apoptose lymphocytaire CD8 radio-induite inférieur à 16%. Nous avons sélectionné 18 autres patients sans toxicité tardive dits «témoins » (groupe B). Un prélèvement sanguin a permis d'isoler l'ADN et de rechercher les altérations de type SNP de l'*ATM*, *SOD2*, *TGFB1*, *XRCC1*, *XRCC3* et *RAD21*.

Dans le groupe A, 15 patients sur 16 (94 %, 95% CI : 70–100) avaient quatre SNP ou plus contre six sur 18 patients (33 %, 95% CI : 13–59) dans le groupe B ($p < 0,001$). La probabilité de développer une toxicité de grade 3 était significativement supérieure (OR 9,3, 95% CI : 1,4–62, $p = 0,003$) chez les patients qui avaient quatre SNP ou plus (0,71, 95% CI : 0,48–0,89) par rapport à ceux qui avaient moins de quatre SNP (0,08, 95% CI 0,01–0,32).

Le taux d'apoptose lymphocytaire CD8 radioinduite médian (*range*) était de 11% (6–42) et de 25% (5–43) respectivement chez les patients qui avaient quatre SNP ou plus et moins de quatre SNP ($p = 0,004$). Le nombre de SNP et le taux d'apoptose lymphocytaire CD8 radio-induite étaient inversement liés ($r = -0,53$, $p = 0,0011$).

Nous avons montré que dans un modèle de tissu sain, le taux d'apoptose lymphocytaire CD8 radio-induite bas était corrélé avec le risque élevé de toxicité tardive et correspondait à plus de quatre altérations de type SNP parmi *ATM*, *SOD2*, *TGFB1*, *XRCCA*, *XRCC3* et *RAD21*.

Des études confirmatoires sont en cours en collaboration avec le Mount-Sinai Hospital de New York (Pr B. Rosenstein) afin de confirmer ces premiers résultats. Une analyse à partir du génome en totalité, et pas seulement de gènes candidats, est en cours d'élaboration.

VI- CLASSIFICATION DE LA TOXICITE DE LA RADIOTHERAPIE.

A- ECHELLES D'ÉVALUATION DE LA TOXICITE EN CANCEROLOGIE

Une classification unique, commune et universelle des complications présente plusieurs intérêts :

- évaluer plus précisément la gravité des complications afin de comparer différents schémas thérapeutiques ;
- permettre une comparaison avec les autres techniques de traitement;
- informer plus précisément le patient sur les effets secondaires ;
- permettre de définir des contraintes dosimétriques ;
- réaliser des études de phases I-II en radiothérapie.

Les critères de choix d'une classification de la toxicité sont :

- sa simplicité : facilement réalisable dans le cadre d'une surveillance d'un patient irradié.
- sa reproductibilité : c'est-à-dire la capacité à obtenir les mêmes scores inter et intra-observateurs, à la fois dans le temps et entre les différentes équipes médicales ;
- sa validité : c'est-à-dire que l'échelle mesure effectivement ce qu'elle est censée mesurer ;
- sa sensibilité, c'est-à-dire sa capacité à détecter des changements dans la gravité des symptômes. Cela est particulièrement vrai en radiothérapie, où l'évolution des symptômes dans le temps est fréquente, que ce soit dans le sens de l'aggravation ou de l'amélioration.

En pratique clinique habituelle, il est difficile d'évaluer correctement une toxicité liée au traitement. En effet, celle-ci comprend à la fois des critères cliniques donc forcément subjectifs tels que la sévérité d'une épithéliite, des critères biologiques qui sont moins sujets au biais d'interprétation (taux de polynucléaires neutrophiles, de plaquettes) et des critères liés à l'imagerie qui dépendent de l'opérateur (tels que l'échographie cardiaque dans la mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche, la scanographie pour les pneumopathies radiques, etc.).

D'autres éléments majorent la radiosensibilité : les caractères génétiques, l'âge du patient, les thérapeutiques associées telles que la chimiothérapie, les thérapies ciblées ou encore la

chirurgie. Il peut alors être difficile de faire la distinction entre la toxicité propre des radiations ionisantes et celle qui est majorée par ces dernières.

Différentes échelles de morbidité se sont succédées au cours du temps (*Tableau 2*). En 1979, le World Health Organization (WHO) Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment proposait uniquement la mesure de la toxicité aiguë de la chimiothérapie. Dische et al., en 1989, ont rédigé un dictionnaire de la toxicité par site. En 1993, un groupe d'experts composés de chirurgiens et d'oncologues radiothérapeutes a mis au point un glossaire commun de la toxicité gynécologique. Ce glossaire a été largement utilisé pour les tumeurs gynécologiques et représentait un système validé permettant à l'époque un langage commun.

La classification des effets tardifs de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer/Radiation Therapy Oncology Group (EORTC/RTOG) Late Morbidity Scoring Criteria (LRMSC) a été dans le passé, utilisée par les deux groupes dans de nombreux essais et couvrait pratiquement tous les systèmes de réactions tardives. Cependant, cette échelle était imparfaite car quelques définitions n'étaient pas suffisamment claires et nécessitaient le recours à d'autres échelles ou à un jugement subjectif émanant de l'investigateur. La comparaison des résultats d'une étude à l'autre n'était alors pas suffisamment fiable.

En 1995, l'EORTC et le RTOG ont mis au point une classification internationale appelée SOMA-LENT qui porte sur la toxicité tardive des tissus sains (late effects normal tissues [LENT]). Cette évaluation concerne à la fois des critères subjectifs (subjective), objectifs (objective), liés au traitement des symptômes (management), et évalués par des examens complémentaires (analytic). La toxicité des organes concernés était gradée de 1 à 4. La cotation précisait, par ailleurs, la fréquence des symptômes et l'intensité de la douleur.

Enfin, le National Cancer Institute (NCI) a publié une classification qui deviendra avec ses actualisations la classification la plus utilisée. La première version date de 1984, puis trois autres versions lui ont succédé avec des actualisations successives en 1998, 2003 et enfin en avril 2009 avec la version 4.0. Les deux dernières versions tenant compte pour la première fois de la toxicité aiguë et la toxicité tardive.

Années	Systèmes	Nombre de critères	Nombre d'organes	Modalité thérapeutique	Phase du traitement
1979	OMS	28	9	Chimiothérapie	Aigue
1984	CTC v 1.0	49	13	Chimiothérapie	Aigue
1984	RTOG/EORTC Acute	14	13	Radiothérapie	Aigue
1984	RTOG/EORTC Late	16	13	Radiothérapie	Tardive
1995	SOMA-LENT	152	22	Radiothérapie	Tardive
1998	CTC v 2.0	300	22	Toutes	Aigue
2003	CTC v 3.0	1059	Tous	Toutes	Aigue et tardive
2009	CTC v 4.0	790	Tous	Toutes	Aigues et tardive

Tableau2 : Évolution des échelles d'évaluation de la toxicité en cancérologie

B- ECHELLE INTERNATIONALE CTC v 4.0

L'échelle internationale validée la plus utilisée est le NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) qui prend en compte la toxicité de la chimiothérapie, celle de la radiothérapie, des thérapies ciblées et de la chirurgie. Elle est la seule à tenir compte à la fois de la toxicité précoce et tardive, et elle liste l'ensemble des événements indésirables survenant dans le traitement du cancer. D'ailleurs, les notions de toxicité aiguë et tardive ont progressivement disparu.

Il faut rappeler ici la définition d'un événement indésirable (adverse event) : tout événement défavorable ou inattendu, symptôme ou maladie, associée temporellement à un traitement médical et qui peut être imputable ou non à ce traitement. Il y a donc une nuance avec le terme de complication, qui implique obligatoirement une relation de cause à effet avec le traitement. Mais cette notion d'événement indésirable est beaucoup plus large et permet d'intégrer les variations d'effets observées en fonction de l'hôte et des traitements associés.

Une première classification v 1.0 est sortie en 1984 et contenait 49 items d'événements indésirables. En 1998, la CTCAE v 2.0 intégrait 300 items portant principalement sur la

toxicité aiguë de la radiothérapie et de la chimiothérapie définie à cette époque comme une toxicité survenant en moins de 90 jours. En 2003, la v 3.0 incluait 1059 items dont la terminologie n'était pas standardisée. C'est cette échelle qui est actuellement la plus connue et la plus utilisée. Elle correspond à une sorte de dictionnaire relativement exhaustif conçu à partir des anciennes classifications. Elle se présente sous la forme de tableaux donnant pour chaque appareil la liste des effets indésirables induits par les traitements. Dans cette version, la notion de toxicité aiguë et tardive disparaît ainsi que la règle des 90 jours pour les différencier.

Très récemment, en avril 2009, la v 4.0 allégée à 790 items reprenant la classification Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) a été publiée.

Cette dernière classification a fait l'objet d'une expertise par des groupes internationaux incluant des groupes coopérateurs, des centres anticancéreux, la Food and Drugs Administration. Comme les précédentes, cette classification reprend chaque événement indésirable et grade la toxicité en fonction de sa sévérité.

Le grade se rapporte à la sévérité de l'événement indésirable. Les CTCAE v 3.0 et v 4.0 listent les grades de toxicité de 1 à 5, avec des descriptions cliniques de sévérité spécifiques à chaque événement indésirable. La cotation se fait selon une procédure générale résumée dans le ([Tableau 3](#)).

Dans la version 3.0, les événements indésirables étaient classés par catégories ne correspondant à aucune classification officielle, ex : AUDITORY/EAR. Dans la version 4.0, les événements indésirables ne sont plus en catégories mais sont regroupés en system organ class (SOC), par exemple : ear and labyrinth disorders, directement issus du MedDRA. C'est ce qui correspond à la terminologie médicale clinique internationalement validée et qui donne une définition des différents désordres et symptômes.

Par cet épurement, le nombre d'items a été revu à la baisse puisque 790 événements indésirables ont été répertoriés dans la dernière version contre 1059 dans la version 3.0. Chaque événement indésirable est nommé d'après le MedDRA, listé dans le lowest level term primary system organ class, et accompagné d'une définition. L'ensemble donne une classification allégée, plus claire sans risque de redondance et plus facile à remplir.

Reste cependant le problème inhérent à toutes ces classifications, c'est-à-dire le nombre d'items et de grades, difficilement intégrables dans des modèles mathématiques de calcul de probabilité de toxicité. Certains utilisent alors uniquement la survenue d'une toxicité de grade 3 ou plus par exemple, sachant que pour un organe donné, la survenue d'une toxicité de grade 3 n'a pas toujours le même impact sur la qualité de vie en fonction du symptôme évalué.

Grade 1	Evénement indésirable léger ou minime, généralement asymptomatique, n'interférant sur aucune fonction et ne nécessitant ni traitement ni intervention
Grade 2	Evénement indésirable modéré, généralement symptomatique, nécessitant des interventions telles que les traitements locaux. Ils peuvent ou non interférer sur la fonction mais sans gêner les activités de la vie quotidienne.
Grade 3	Evénement indésirable sévère nécessitant des interventions sérieuses, voire une hospitalisation
Grade 4	Evénement indésirable mettant en jeu le pronostic vital ou invalidant ; handicap
Grade 5	Décès lié à l'événement indésirable

Tableau 3 : Principe de la cotation de la toxicité dans les échelles Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 3.0 et v 4.0.

La décision du traitement en radiothérapie est un compromis entre une augmentation de la dose pour mieux contrôler la tumeur et une épargne des tissus sains chez nos patients qui vivent de plus en plus longtemps. La surveillance de la toxicité en cours de traitement, à court et long termes fait partie intégrante de la prise en charge globale. Ce suivi ne peut être réalisé qu'à l'aide d'échelles universelles, pratiques et reproductibles. La dernière version CTCAE 4.0 du NCI semble remplir au mieux ces différents critères même s'il semble difficile d'éliminer la part de subjectivité dans l'analyse de ces items de la part du clinicien et du patient.

Actuellement les derniers logiciels de planification et de traitement des patients ont intégré ou vont intégrer la CTCAE pour une utilisation quotidienne. Enfin, pour une utilisation optimale et aisée à l'avenir, une version traduite dans chaque pays pourrait être une solution. Dans ce contexte, l'Institut national du cancer est en train de préparer une version française de la CTCAE v3.0 dans le cadre du plan de la qualité en radiothérapie.

VII-

EFFETS SECONDAIRES DE L'IRRADIATION SUR

LES ORGANES A RISQUE ET STRATEGIE DE PRISE

EN CHARGE.

REACTIONS GENERALES

1- ASTHENIE OU « FATIGUE »

Plusieurs personnes ressentent de la fatigue pendant la période de traitement. En effet, le corps humain utilise beaucoup d'énergie pour combattre la maladie et réparer les cellules endommagées. Cette fatigue est probablement sous-évaluée.

L'appréhension des examens et des traitements, les déplacements fréquents, l'attente lors des rendez-vous et la radiothérapie elle-même peuvent provoquer une fatigue physique ou morale. La fatigue dépend de la tolérance du patient à ce traitement et des autres effets secondaires. Elle ne doit pas être banalisée. Elle doit être prise en charge le mieux possible.

L'asthénie peut persister pendant quatre à six semaines après le traitement. Cette fatigue peut être la résultante de un ou plusieurs éléments favorisants en rapport avec la pathologie et les traitements reçus. (Fig 3)

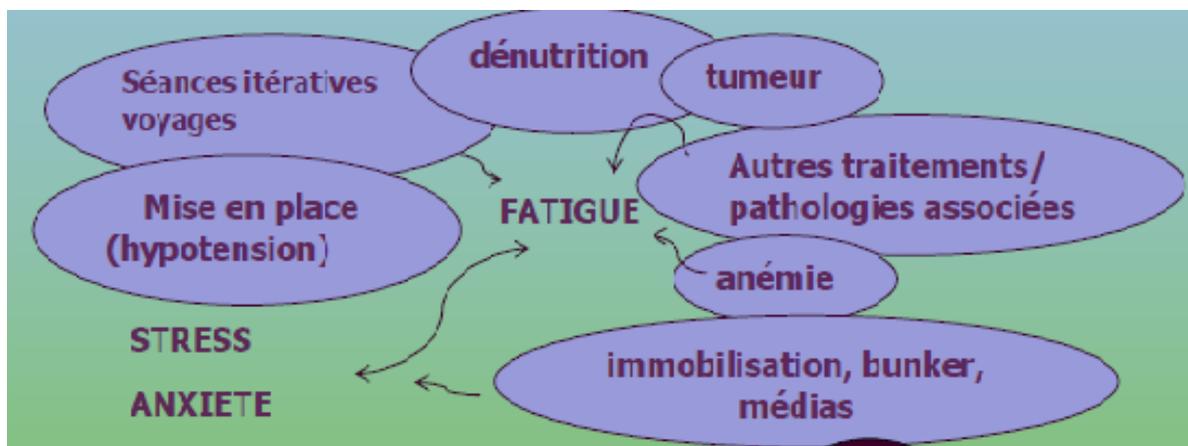


Figure 3 : Différents éléments favorisants l'asthénie chez les patients irradiés

➤ Prise en charge :

Elle est surtout préventive mais également curative.

La prévention de la fatigue repose sur une hygiène de vie satisfaisante. Le patient doit alors :

- ✓ Se reposer le plus souvent possible

- ✓ Essayer de planifier ses activités de façon à ce qu'elles ne soient pas un obstacle à son bien-être ou à son confort.
- ✓ Pendant un certain temps, pratiquer des activités plus tranquilles.
- ✓ Demander de l'aide, déléguer lorsqu'il le peut et
- ✓ Privilégier une alimentation équilibrée qui contient des protéines.

En l'absence d'amélioration, la prescription de stimulants peut être efficace, on les appelle les **antiasthéniques** . Ce sont généralement des médicaments contenant des acides-aminés, des vitamines, des oligo-éléments dont les carences chez le patient se traduisent par une fatigue qui peut gêner le déroulement du traitement voire même aboutir à son interruption.

2- LA PERTE DE L'APPETIT.

Un grand nombre de patients rapporte la notion d'anorexie au cours ou au décours de la radiothérapie. La cause en est l'endommagement des muqueuses de la bouche et du nez, qui provoque souvent des modifications du goût et de l'odorat susceptibles de diminuer l'appétit. Beaucoup de patients éprouvent également au niveau de l'abdomen une sensation de lourdeur et d'oppression, qui diminue leur appétit. L'anorexie peut également être la conséquence du cancer proprement dit.

- **Prise en charge** : Pour faire face à cette anorexie, le patient doit :
 - ✓ Manger lorsqu'il a faim, même en dehors des heures de repas
 - ✓ Manger fréquemment des petits repas faciles à digérer.
 - ✓ Garder à portée de main des aliments nutritifs peu sucrés, comme des légumes, du lait et des fruits frais, séchés ou en jus ;
 - ✓ Faire des exercices légers environ trente minutes avant les repas ; cela aiguise l'appétit ;
 - ✓ Manger en famille des repas riches variés et équilibrés.
 - ✓ Demander conseils aux diététiciens de l'hôpital pour l'aider à résoudre le problème de nutrition.

La prescription systématique de **compléments nutritionnels oraux** (CNO) n'est pas recommandée. Si l'alimentation du patient, après adaptation selon les conseils précédents,

n'est pas suffisante, les apports peuvent être augmentés par la prise de CNO en dehors des repas (en établissement de santé comme à domicile).

Les CNO sont des préparations alimentaires qui apportent sous un faible volume des calories, des protéines, des vitamines et minéraux. Ils sont prêts à l'emploi et faciles à consommer : ils ont une texture liquide (potages, jus de fruits, boissons lactées...) semi-liquide (yaourt à boire) ou souple (crèmes, flans, gâteaux...).

3- AMAIGRISSEMENT.

Une perte de poids supérieure à 5 % du poids habituel en un mois, ou supérieure à 10 % du poids habituel en six mois est considérée comme importante et anormale.

La perte du poids est une complication générale multifactorielle qui est en très grande partie la conséquence des effets secondaires oro-faciaux de la radiothérapie (Mucite, hyposialie, Dysphagie, Douleur, Trouble du goût, Candidose buccale....) rendant la mastication et surtout la déglutition très douloureuse.

A noter que le patient peut parfois présenter des nausées et vomissements aggravant ainsi le mécanisme étiologique de l'amaigrissement. La perte du poids a des conséquences sur la qualité de vie du patient : Asthénie, Immunodéficience, Dépression...

➤ **Prise en charge** : En plus des conseils alimentaires sus-cités

Il est conseillé de manger tout ce dont on a envie, de se faire plaisir et surtout de profiter des périodes sans trouble pour « faire des réserves » si l'on a commencé à perdre du poids. Une alimentation variée, hyperprotéique et hypercalorique contribue à prévenir ou traiter la dénutrition. Une perte de poids trop importante conduit à l'arrêt temporaire de la radiothérapie ce qui remet en cause le succès du traitement.

Parfois la mise en place d'une sonde gastrique ou une gastrostomie pour l'alimentation est indispensable pour éviter le risque de dénutrition et par conséquent amaigrissement.

REACTIONS CUTANÉES

A- TOXICITE AIGUE.

L'apprentissage de la gestion de la toxicité cutanée induite par les rayonnements ionisants a débuté dès la découverte de la radioactivité. Henri Becquerel, puis Pierre Curie en 1900 et 1901, décrivaient l'apparition d'un érythème cutané consécutif à l'exposition à une source de radium. Ainsi, les lésions cutanées précoces, induites par la radiothérapie, font l'objet depuis des décennies de multiples tentatives thérapeutiques.

La dermite radio-induite apparaît chez plus de 90 % des patients traités (compte tenu de la proximité de la peau avec les tumeurs traitées : sein, VADS...). Elle est responsable d'une altération de la qualité de vie susceptible d'entraîner une interruption thérapeutique temporaire, voire définitive, et de réduire la probabilité du contrôle tumoral. Sa prise en charge reste très hétérogène.

1- Physiopathologie et évaluation de la toxicité cutanée

➤ Épithéliite

L'épithéliite aiguë radio-induite correspond à une réaction inflammatoire cutanée due à l'interaction des rayonnements ionisants avec l'épiderme. Elle est le plus souvent réversible. L'existence de radicaux libres au sein des kératinocytes basaux altère leur ADN et favorise ainsi un relargage de cytokines pro-inflammatoires dont les interleukines 1 et 6 ainsi que le transforming growth factor (TGF). Leur élévation entraîne une vasodilatation (combinée à une altération de l'endothélium), une prolifération leucocytaire, une infiltration interstitielle et un arrêt transitoire de la croissance des kératinocytes.

➤ Radiodermite

Les manifestations cliniques de la radiodermite aiguë sont un érythème cutané progressif à partir de 10 à 20Gy (en fractionnement et étalement classiques), un oedème des tissus cutanés et sous-cutanés, une desquamation sèche puis exsudative, voire une ulcération cutanée qui peut conduire dans de rares cas à une nécrose cutanée. Ces effets disparaissent entre une à quatre semaines après la fin de la radiothérapie, mais la cicatrisation complète peut prendre d'un à trois mois.

Le National Cancer Institute a publié une classification consensuelle et internationale: Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), dont la dernière version est reprise dans le (Tableau 4). Les grades de la radiodermite sont illustrés sur la (Fig.4)

Cet effet n'est pourtant pas superposable d'un patient à un autre. Plusieurs facteurs influent sur son intensité (Voir chapitre : Facteurs de radiosensibilité)



Figure 4. Radiodermite de grade 1 à 4, selon la numérotation sur les photographies.

Grade 0	Absence de toxicité
Grade 1	Faible érythème ou desquamation sèche
Grade 2	Érythème modéré à vif ; desquamation suintante en plaques, affectant principalement les plis et replis cutanés ; œdème modéré
Grade 3	Desquamation suintante en plaque, affectant d'autres zones que les plis et replis cutanés ; saignement induit par des traumatismes ou abrasions mineurs
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital ; nécrose cutanée ou ulcération de toute l'épaisseur du derme ; saignement spontané des sites affectés ; indication de greffe cutanée
Grade 5	Décès

Tableau 4 : Cotations de la radiodermite selon la National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC AE) version

2- Prise en charge

La gestion des effets secondaires de la radiothérapie impose une prise en charge préventive et curative de la radiodermite lors de la consultation médicale hebdomadaire perthérapeutique. Elle repose sur une étroite collaboration avec le dermatologue. Elle demeure controversée, faisant davantage appel à des habitudes d'équipes qu'à des règles clairement validées.

2-1) Mesures préventives :

❖ Avant le début du traitement :

Information et préparation du patient :

Le patient doit être préalablement informé, avec des termes adéquats, du fait que les rayons risquent « d'abîmer » sa peau au niveau de la zone irradiée. Ces explications simples concernant les causes d'apparition des lésions cutanées, les divers aspects cliniques qu'elles peuvent revêtir et les délais variables d'apparition, permettront au patient de mieux appréhender cet effet secondaire. L'information permet également de rassurer le malade sur le caractère transitoire et généralement bénin de cet effet secondaire.

Cet entretien initial est aussi l'occasion de relever, réviser voire même supprimer certains facteurs de risque (tabac, dénutrition, Diabète, exposition solaire importante, prise de certaines molécules de chimiothérapies radiosensibilisantes ou autres antibiotiques ou principe photosensibilisants).

Réduction de la dose à la peau

Elle passe par l'utilisation de particules mégavoltées, notamment supérieures à 4MV afin d'influer sur leur rendement en profondeur. Ainsi, plus l'intensité du rayonnement est importante, plus la dose à la peau diminue, le dépôt maximal d'énergie se faisant à distance de la surface cutanée (10 à 35 mm). L'homogénéisation de la balistique permet de diminuer les zones de surdosage et la toxicité cutanée.

❖ Pendant le traitement :

Mesures hygiéniques :

La prévention consiste avant tout à motiver les patients à prendre soin de leur peau, notamment sur la zone traitée. Il sera demandé au patient, jusqu'à la clôture de ses séances de radiothérapie, de s'astreindre à certaines règles strictes d'hygiène:

- ✓ Se laver quotidiennement en évitant les bains chauds et en privilégiant des douches tièdes et courtes avec utilisation d'un savon neutre non irritant, surgras, non parfumé.
- ✓ Bannir le port des vêtements synthétiques serrés et porter des vêtements amples en coton avec, pour les femmes, des sous vêtements sans armature afin d'éviter l'irritation causée par la transpiration et la macération.
- ✓ Le séchage doit se faire par tamponnement ou à l'aide d'un séchoir à froid.
- ✓ Eviter les traumatismes même minimes sur la zone traitée, préférer le rasage électrique plutôt que mécanique.
- ✓ Eviter toute exposition solaire de la zone irradiée et toute utilisation de topique irritant (parfum, déodorant. . .)
- ✓ Hydratation quotidienne de la zone traitée à distance de la séance de radiothérapie.
- ✓ N'appliquer aucun produit ou crème sans en avoir discuté préalablement avec l'oncologue-radiothérapeute vu le risque d'effet bolus.
- ✓ Rester vigilant quant à l'apparition de lésions cutanées même minimes.

Lorsque ces règles d'hygiène semblent insuffisantes, c'est en regard des facteurs de risques individuels de chaque malade que d'autres actions de prévention peuvent être mises en place. L'hétérogénéité des pratiques et le faible niveau de preuve des travaux menés sur les bénéfices des produits proposés en prévention ne permettent pas de fixer une conduite à tenir commune à tous. Pour autant, des soins peuvent être adaptés au regard de risques, plaintes ou inconforts individuels

Réguler l'humidité :

L'excès d'humidité favorise l'apparition ou l'altération de l'érythème. Les plis cutanés (par exemple: sillons sous-mammaires, plis inguinaux) ou rides (par exemple: région cervicale) sont particulièrement exposés en cas d'irradiation sur ces zones. Des pansements peuvent être utilisés pour éviter l'excès d'humidité. Étant donné la grande fragilité de la peau

irradiée, le choix s'oriente vers des pansements doux, absorbants (par exemple: Aquacel® Extra), non adhésifs. Les pansements non adhésifs peuvent être maintenus par les vêtements ou par des filets en jersey comme le Tubifast®.

Protéger la peau :

L'application d'Éosine® peut être indiquée en préventif dans le but de tanner la peau et la rendre ainsi plus résistante à l'apparition d'une radiodermite, tout en favorisant l'assèchement des zones humides. Cette stratégie pose cependant trois problèmes récurrents:

- un inconfort lié à la coloration de la peau et des vêtements;
- une surveillance visuelle altérée de l'apparition d'un érythème;
- le risque d'allongement du temps de cicatrisation si les applications sont poursuivies en présence de rupture cutanée

Hydrater la peau :

La peau peut être hydratée après les séances de radiothérapie avec des émoullients (par exemple: Dexeryl®, Aloe vera, trolamine) afin de maintenir un bon degré d'hydratation de la couche cornée, ou avec un émoullient associé à un protecteur solaire (pour les zones exposées au soleil). Si une crème hydratante est appliquée, le patient doit prendre une douche le matin sans en réappliquer avant la séance de radiothérapie. L'application de vaseline ou de cold-cream est quant à elle prohibée car ces produits risquent de laisser des résidus gras malgré la toilette et faciliter ainsi l'apparition d'un érythème par un effet bolus.

❖ Après la fin du traitement :

Le patient continuera de surveiller sa peau même après la fin des séances de radiothérapie car des réactions tardives peuvent s'observer. Il protégera du soleil, la zone irradiée pendant un an et évitera, dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement, les bains en piscine souvent caustiques.

L'apparition de lésions secondaires sur la zone traitée doit pousser le patient à consulter car la survenue de lésions de radiodermite chronique, de kératoses pré épithéliomateuses et de carcinomes cutanés est possible.

2-2) Soins curatifs.

À l'apparition d'une radiodermite de grade 1, les mesures préventives sont poursuivies, voire intensifiées, afin d'éviter une aggravation (grade 3) qui pourrait imposer une interruption provisoire du traitement. De nombreux protocoles ont été proposés. En absence de consensus, ils doivent être envisagés avec pragmatisme selon le site, les symptômes, le patient et les impératifs de traitement.

➤ **Trolamine**

La trolamine (Biafine®) est le traitement historique de référence. Initialement développée pour la prise en charge des brûlures thermiques, ses propriétés anti-oedémateuses favoriseraient la réparation des radiodermes au moyen d'une application locale simple. Pourtant il n'existe pas dans la littérature d'essai de phase III montrant un bénéfice de la trolamine. Pour autant en France, après un consensus d'expert, la Haute Autorité de santé (HAS) considère que l'application d'émollient est utile pour atténuer la sensation de brûlure occasionnée par la radiothérapie et contribue à la protection de la peau et à l'amélioration du confort. Par ailleurs, cette substance est potentiellement responsable de phénomènes allergiques.

➤ **Calendula officinalis**

Fabriquée à partir de plantes de la famille des Soucis, cette substance est commercialisée dans la prise en charge des brûlures superficielles et des dermites irritatives (dermabrasions, crevasses, gerçures) sous plusieurs formes galéniques différentes. Malgré son activité antioxydante, il n'existe pas de données précliniques quant à son utilisation en cours d'irradiation.

➤ **Dermocorticoïdes**

Plusieurs études ont testé l'administration préventive quotidienne de mometasone furoate ou de méthylprednisolone 0,1 %. Il a été observé un bénéfice en termes de symptomatologie fonctionnelle de la radiodermite (prurit, douleur), mais le traitement n'a semblé diminuer ni l'incidence des lésions, ni leur sévérité. Par ailleurs, l'immunodépression locale qu'ils favorisent, invite à les prescrire pour une courte durée (inférieure à une semaine), et à les

arrêter dès lors qu'il existe une effraction cutanée (toxicité de grade supérieur ou égal à 2), sous peine de favoriser une surinfection.

➤ **Éosine aqueuse 1–2 %**

Couramment utilisée en pédiatrie dans les dermites du nourrisson, ce produit est d'utilisation routinière pour son pouvoir asséchant dans les dermites suintantes de grade 2 ou plus. Son utilisation avec la radiothérapie n'a jamais été véritablement évaluée. Par ailleurs, sa couleur rouge intense rend l'examen cutané difficile et pourrait favoriser une photosensibilisation.

➤ **Pansements aux hydrocolloïdes et hydrogels**

L'utilisation de pansements à forte teneur en eau tels que les hydrogels (Hydrotac Transparent®, Hydrosorb®) semble de plus en plus appréciée dès l'apparition d'un érythème. La composition non grasse de ce produit, qui se déshydrate au fil des heures selon l'intensité de l'inflammation, préserve du risque d'effet bolus et procure une sensation de fraîcheur immédiate. Pour autant, selon une récente étude menée à l'institut Curie (Paris), ces pansements ne sont pas efficaces sur le traitement des radiodermites.

➤ **Antalgiques**

La prescription d'antalgique est nécessaire en cas de douleurs induites par la radiodermite.

➤ **Traitement de la surinfection**

La surinfection cutanée (croûtes jaunâtres mélicériques) sans retentissement général relève d'une antibiothérapie locale ciblant la flore cutanée, de type acide fucidique par exemple (Fucidine® crème ou pommade), une application quotidienne pendant une semaine tout en poursuivant la radiothérapie est possible..

➤ **Produits utilisés sans preuve de leur efficacité**

Gel à base d'Aloe vera : Il s'agit d'un gel constitué à partir d'extraits d'une plante tropicale : le Cactus verus (l'Aloe). Utilisée dans les brûlures depuis des siècles, cette substance possède

un fort rationnel préclinique: carbopeptidase hydrolysant des substances pro-inflammatoires (bradykinine...) et présence d'acide salicylique inhibiteur de sécrétion de prostaglandine.

Crème de sucralfate : Le sucralfate est couramment utilisé pour ses propriétés antiulcéreuses et anti-inflammatoires.

Huiles végétales: Les préparations à base de camomille ou d'amande douce n'ont pas fait l'objet d'évaluation prospective randomisée.

➤ **Produits indiqués pour le traitement des plaies :**

En cas d'interruption de la radiothérapie (ou fin de traitement) et en présence d'ulcérations (de grade 3 et plus), les produits utilisés sont ceux indiqués pour le traitement des plaies superficielles peu à moyennement exsudatives, comme les brûlures du deuxième degré superficielles. Depuis 1962, il est reconnu qu'une plaie cicatrise plus vite dans un milieu humide contrôlé que lorsqu'elle est laissée à l'air libre ou asséchée, d'où l'application de pansements vaselinés type tulle (par exemple: Jelonet[®], Tullegras[®]) ou interfaces (Urgotul[®], Mepitel[®], Adapatic[®]).

En cas de risque infectieux, lié notamment à un traitement concomitant par chimiothérapie, un antimicrobien peut être mis en place de type crème contenant de la sulfadiazine argentique (par exemple: Flammazine[®]) ou pansement imprégné (par exemple: Urgotul[®] Ag). La Bétadine[®] gel peut être également prescrite, mais avec davantage de précaution étant donné le risque élevé d'eczéma de contact lié à l'usage de ce produit, sur une peau déjà sensibilisée par les traitements anticancéreux.

En cas de reprise de la radiothérapie, ces traitements locaux doivent être interrompus au moins 24h avant la séance en raison du risque d'effet bolus et d'absence de données sur les conséquences de résidus de sulfadiazine argentique ou ions argent avec la radiothérapie.

2-3) En conclusion :

Peu de données cliniques sont à ce jour disponible en situation curative, car un grand nombre d'essais ne fait pas de distinction claire entre l'efficacité d'une application

préventive dès le début de la radiothérapie et celle d'une application locale à l'installation de la radiodermite.

Les radiodermes de « **grade 1** » peuvent conduire à la prescription d'une crème apaisante. La crème à base de trolamine (Biafine®) est la plus utilisée.

Une inflammation douloureuse et mal tolérée au cours d'une radiodermite aiguë de « **grade 1 ou 2** » justifie souvent la prescription d'une corticothérapie locale en cure courte sans qu'il n'existe à ce jour de rationnel scientifique solide à ce type de pratique.

Au cours d'une radiodermite exsudative « **grades 2 et 3** », la priorité est donnée aux antiseptiques asséchants, dont le but est d'obtenir un assèchement des lésions, avant de prendre le relais par les crèmes hydratantes apaisantes. Il faut cependant éviter les asséchants colorés, type éosine aqueuse, qui masquent les lésions et qui de plus sont photo sensibilisants.

En cas de radiodermes avec signes de surinfection cutanée (croûtes jaunâtres mellicériques, adénopathies locorégionales...), une antibiothérapie locale par l'acide fusidique ou un sulfamide est suffisante si l'infection est strictement localisée, sans signes généraux. Cependant, au regard du contexte d'immunodépression liée au cancer, on a souvent recours à une antibiothérapie générale à base de pristinaïmycine ou d'acide fusidique.

Les radiodermes de « **grade 4** », sous forme de placards érythémateux évoluant vers la nécrose du tissu irradié, nécessitent le plus souvent un parage chirurgical.

Dans tous les cas, et dans un second temps après régression de l'érythème induit, l'aide à la cicatrisation des lésions pourra faire recourir aux topiques cicatrisants à base d'acide hyaluronique ou de colloïdes même si l'innocuité d'une telle prescription de manière concomitante à l'irradiation n'est pas formellement établie.

Bien entendu, les radiodermes avec une forte composante algique imposent l'usage des antalgiques pour un meilleur confort du patient.

B- REACTIONS CUTANÉES TARDIVES.

La peau est une interface obligatoire entre les radiations ionisantes et le cancer à traiter. Les rayons entraînent des réactions aiguës au niveau de l'épiderme mais ils touchent également le derme sous-jacent. Comme il s'agit d'un tissu conjonctif à renouvellement lent, les effets secondaires s'y déclencheront plus tardivement.

1- Notion de radiofibrose

Une fibrose ou sclérose est définie comme le remplacement progressif du tissu sain par du tissu cicatriciel. Elle consiste en une hyperplasie du tissu conjonctif dermique.

La fibrose radio-induite est une complication tardive de la radiothérapie. Elle peut se manifester cliniquement plusieurs mois voire des années après le traitement. Dès qu'elle se manifeste, elle peut progresser rapidement même si le plus souvent son évolution est lente et insidieuse. Elle est fréquemment observée lors d'une radiothérapie à dose totale élevée (supérieure à 50 Gy). Si une chirurgie ou une chimiothérapie y est associée la réaction fibreuse sera majorée.

Le développement clinique de la fibrose radio-induite est caractérisé par une aggravation progressive sur plusieurs années, voire des décennies, aboutissant à une séquelle irréversible.

Le processus évolue schématiquement en trois phases:

- **Une phase préfibrotique** qui s'installe dans les premiers mois après la radiothérapie, elle est souvent asymptomatique mais peut être marquée par des signes d'inflammation locale chronique aspécifique.
- **Une phase constitutive des séquelles fibreuses** pendant les premières années après la radiothérapie. Les signes d'inflammation locale ont disparu, les tissus ont épaissi et durci, les capillaires sont irréguliers et élargis et forment les télangiectasies.
- **Une phase de fibroatrophie** qui dure de 5 à 30 ans après la radiothérapie. Les tissus normaux inclus dans le volume irradié se détruisent progressivement et deviennent atrophiques et rétractés.

Au niveau de la peau, la radiofibrose est caractérisée par une induration du derme et des tissus sous-cutanés. Cette induration est associée à des télangiectasies (*Fig 5-1*) et à une hyalinisation du collagène du derme réticulaire. L'épiderme peut être hyperplasique ou atrophique.

2- Radiodermite chronique

La radiodermite chronique est la conséquence d'une radiodermite aiguë. Elle s'observe pour des doses supérieures à 60 Gy. Elle est d'autant plus fréquente que la dose totale d'irradiation est élevée, que la radiodermite aiguë a été sévère, ou que celle-ci a eu du mal à cicatriser. Les grades de la sévérité de la radiodermite chronique sont décrits selon l'échelle du RTOG et de l'EORTC (voir chapitre classification).

Le développement de la radiodermite peut nécessiter plusieurs mois ou années durant lesquelles la peau apparaît tout à fait normale. La modification peut être transitoire comme l'aspect d'œdème en peau d'orange qui disparaît en une année environ. L'hypo et l'hyperpigmentation (*fig.5-2*) sont d'autant plus fréquentes que la radiodermite initiale a été sévère. Leur apparition dépend également du type de peau. Elles peuvent être définitives ou réversibles. L'atrophie des glandes sébacées et sudoripares peut s'accompagner d'une sécheresse cutanée avec hyperkératose.

Ces lésions chroniques se traduisent par un amincissement, une atrophie et une perte de l'élasticité de la peau. Elles s'accompagnent de zones de dépigmentation blanchâtres, parfois de zones croûteuses ou cornées (kératoses) et de dilatations vasculaires superficielles (télangiectasies). Les radiodermes chroniques exposent à des complications dans la zone fragilisée : la cicatrisation d'une plaie sera longue et difficile ; des radionécroses tardives peuvent être observées spontanées ou provoquées par un traumatisme minime. *Fig.5-3*.

- Traitement :

- Ttt des symptômes et prévention de l'infection
- Tocopherol (vit E), pentoxifylline(Trental): Traitement de la fibrose
- Oxygénation hyperbare : En cas d'ulcérations
- Chirurgie : Une greffe de tissu adipeux qui améliore l'épaisseur et la qualité du derme peut améliorer la trophicité cutanée postradique ou faciliter la cicatrisation d'une radionécrose cutanée.

Les phanères sont également le siège de lésions chroniques. La fibrose des follicules pileux est associée à une perte définitive du poil ou du cheveu (*fig. 5-4*). Plus la dose reçue par le follicule est élevée, plus la fréquence d'alopecie définitive est grande. La fonctionnalité des follicules pileux est altérée à partir de 10–20 Gy. Une séance unique de 5–7 Gy peut entraîner la perte du follicule pileux et la dose pour laquelle 50 % des patients ont une alopecie définitive est d'environ 43 Gy au niveau du follicule. Des zones d'alopecie au niveau du cuir chevelu répondront à des lambeaux locaux ou à une expansion cutanée.



Fig.5-1 Sclérose cutanée cervicale avec télangiectasies après oropharyngectomie transmandibulaire et radiothérapie

Fig.5-2 Hyperpigmentation cutanée après irradiation pour un carcinome oropharyngé.



Fig. 5-3-Nécrose cutanée spontanée rétrospinale droite 30 ans après une irradiation cervicale pour un mélanome cutané.

Fig. 5-4-Alopecie séquellaire d'une irradiation pour carcinome de l'ethmoïde

SYSTEME NERVEUX

A- COMPLICATIONS AIGUËS

➤ **Encéphalopathie aiguë**

Survient au cours de la première semaine d'irradiation d'une tumeur cérébrale, et surtout dans les heures qui suivent la première séance de radiothérapie. Elle se caractérise par des céphalées, des nausées, des vomissements, une somnolence, une dysarthrie et une aggravation des déficits préexistants. Un syndrome fébrile est parfois présent.

Ces manifestations sont souvent mineures et disparaissent rapidement sous corticoïdes. Rarement, l'évolution est plus sévère et peut être fatale, du fait d'un engagement cérébral. Ces troubles s'observent habituellement pour des doses par fraction élevées, supérieures à 3Gy, délivrées sur un large volume et chez des patients souffrant déjà d'un certain degré d'HTIC. Dans la mesure où les protocoles actuels comprennent des doses plus faibles, les formes sévères sont rares, et sont remplacées par des formes mineures avec céphalées modérées et nausées survenant quelques heures après l'irradiation encéphalique.

La physiopathogénie de cette encéphalopathie aiguë reste discutée. Elle est généralement attribuée à un oedème cérébral secondaire à une augmentation aiguë de la perméabilité capillaire régionale par un effet direct ou indirect des radiations ionisantes sur les parois des vaisseaux. En pratique, il est conseillé d'associer systématiquement une corticothérapie prophylactique à la radiothérapie, en la débutant 48 à 72 heures avant la première séance (au moins 16 mg de dexaméthasone), et de limiter si possible les doses par fraction à 2 Gy en cas de tumeur volumineuse.

➤ **Complications cérébrales semi-retardées**

Elles sont généralement peu sévères, réversibles et surviennent deux semaines à six mois après la radiothérapie, avec un pic de fréquence au cours du deuxième mois. Un processus de démyélinisation est incriminé. Le traitement est basé sur la prescription de corticoïdes.

- Syndrome de somnolence
- Aggravation des signes neurologiques pré-existants
- Troubles cognitifs transitoires
- Rhombencéphalopathie subaiguë : Lorsque le TC se situe dans le champ d'irradiation.

B- COMPLICATIONS TARDIVES.

1- CEREBRALES :

➤ **Radionécrose cérébrale focale**

Complication très invalidante et pose le problème du diagnostic différentiel avec une récurrence tumorale. Elle peut survenir dans des délais très variables se situant de quatre mois à 32 ans après la radiothérapie. Toutefois, après 5 ans le risque de radionécrose est faible.

Elle se rencontre plus rarement avec les nouveaux protocoles d'irradiation conventionnelle. Directement liée au protocole d'irradiation, en particulier à la dose par fraction (> 2 Gy/fr).

Chez les patients irradiés pour une tumeur proche du cerveau, la radionécrose se développe d'abord dans le parenchyme qui a reçu la dose maximale. Dans le cas des tumeurs ORL, les lésions de radionécrose siègent généralement dans la fosse postérieure et s'expriment cliniquement par une ataxie, un nystagmus, une tétraparésie, plus rarement une atteinte de paires crâniennes. Chez les patients qui ont été irradiés pour une tumeur cérébrale, le tableau clinique est celui d'un processus expansif intracérébral non spécifique. Une crise d'épilepsie est inaugurale dans la moitié des cas, des signes d'hypertension intracrânienne et un syndrome déficitaire progressif (sensitif, moteur ou aphasie) sont fréquemment présents. Le tableau reproduit souvent pour chaque patient les signes initiaux de sa tumeur cérébrale. L'IRM peut montrer des lésions de la substance blanche non visibles au scanner mais ne permet pas de faire le diagnostic différentiel entre radionécrose et récurrence tumorale. La tomographie par émission de positrons (TEP) et spectro-IRM apportent des arguments importants. Seul l'examen histologique après biopsie et surtout après exérèse de la lésion permet d'affirmer le diagnostic.

La résection du foyer de nécrose lorsqu'il est chirurgicalement accessible, associée à une corticothérapie d'appoint, constitue le traitement le plus efficace en permettant de supprimer la source d'œdème. D'autres agents ont été testés comme l'héparine, la coumadine, la pentoxyfilline, le régime pauvre en fer, le pentobarbital, l'amifostine et l'érythropoïétine. Des auteurs ont étudié l'effet de l'oxygénothérapie hyperbare dans la mesure elle augmente la pO₂ dans les tissus et favorise l'angiogenèse avec des effets parfois favorables.

➤ **Démence post radique**

Les facteurs de risque (état vasculaire, dose et fractionnement reçus, volume, âge, chimiothérapie associée, dont le méthotrexate) s'additionnent. Elle a un début insidieux dans la première ou deuxième année après l'irradiation cérébrale.

Le tableau clinique stéréotypé est ce lui de démence sous-corticale. Il s'agit au stade initial d'un ralentissement intellectuel, de troubles de la concentration et de troubles de la mémoire prédominant sur les faits récents. À un stade plus avancé, les troubles cognitifs sont plus sévères, caractérisés par un apragmatisme, des troubles diffus de la mémoire, des troubles du jugement et du raisonnement, des troubles de l'humeur. Les fonctions instrumentales (praxiques, phasiques) sont en revanche longtemps préservées. Jamais de délire et hallucinations.

L'IRM montre un hypersignal T2 de la substance blanche mais non spécifique de la démence. L'évolution se fait vers l'aggravation, le décès survient entre 1 et 48 mois après les premiers symptômes.

Pas de traitement efficace à l'heure actuelle.

➤ **Artériopathie post radique :**

L'artériopathie postradique des vaisseaux de gros et moyen calibre se manifeste en règle générale plusieurs années après une irradiation cervicale ou cérébrale avec des extrêmes variant de quatre mois à 24 ans et touche principalement les patients qui ont été irradiés dans l'enfance. Le diagnostic se fait par artériographie : sténose, occlusion...

Le traitement est celui des sténoses artérielles athéromateuses, et comporte selon les cas, la chirurgie et les antiagrégants plaquettaires.

2- MEDULLAIRES :

➤ **Myélopathie progressive postradique**

Organisation en série de la moelle : Lésion redoutable.

La substance blanche est la plus touchée, suivie de lésions vasculaires . La substance grise est en règle refoulée et non atteinte.

Elle est liée à la dose et au fractionnement de l'irradiation médullaire (très rare si < 45 Gy).

Elle apparaît de six mois à dix ans après l'irradiation. La toxicité est majorée si chimiothérapie associée à l'irradiation.

Le tableau clinique est fait de troubles sensitifs insidieux ascendants suivis de troubles moteurs et sphinctériens. L'examen clinique retrouve un syndrome de Brown-Sequard dans la moitié des cas. L'IRM note une lésion en Hyposignal T1, hypersignal T2 aspécifiques prenant le contraste de manière hétérogène parfois en anneau et accompagné d'un œdème périlésionnel. Le LCR est le plus souvent normal.

Les corticoïdes permettent parfois de stabiliser ou de ralentir la progression de la myélopathie. Des améliorations sous anticoagulants (héparine, antivitamine K [AVK]) ont été rapportées.

➤ **Hématome médullaire postradique**

De rares cas d'hématome intramédullaires ont été décrits huit à trente ans après une radiothérapie. Les symptômes apparaissent de manière aiguë ou subaiguë sous la forme de rachialgies et d'une para- ou tétraparésie. L'IRM permet le diagnostic. Les troubles s'améliorent après plusieurs jours et peuvent disparaître complètement. Ces hématomes pourraient être secondaires au saignement de télangiectasies radio-induites.

3- NEUROPATHIES POST RADIKES

➤ **Neuropathie optique postradique**

Les neuropathies optiques se manifestent entre six mois et 14 ans après une radiothérapie pour une tumeur de la région orbitaire, sellaire ou parasellaire (cancer ORL, adénome hypophysaire). Leur incidence serait de 3,8 % après une irradiation conventionnelle de la

tête et du cou. L'atteinte d'une partie du nerf, quel que soit le volume irradié, peut entraîner une cécité irréversible

Elles se traduisent par une baisse d'acuité visuelle souvent rapide en quelques semaines et parfois d'installation brutale. Le fond d'oeil montre un oedème papillaire accompagné d'exsudats et d'hémorragies lorsque le siège des lésions est antérieur.

Des doses supérieures à 59 Gy sont généralement nécessaires pour causer une neuropathie optique, mais une dose par fraction supérieure à 1,9 Gy et des facteurs prédisposants comme un diabète réduiraient considérablement la tolérance aux rayons.

L'efficacité des corticoïdes dans les atteintes du chiasma est inconstante. Le traitement demeure donc avant tout préventif.

➤ **Plexopathie brachiale tardive progressive**

Il s'agit d'une complication fréquente de la radiothérapie. Elles surviennent après une irradiation sus-claviculaire ou axillaire pratiquée dans la grande majorité des cas pour un cancer du sein. Le principal problème diagnostique est de les différencier d'une plexopathie néoplasique.

Elle apparaît en moyenne 40 mois après la radiothérapie avec des extrêmes de 1 mois à 20 ans. Son incidence diminue du fait des protocoles d'irradiation actuels. Dans les cancers du sein, l'incidence des plexopathies postradiques est inférieure à 1 % pour des doses de 40 Gy en fractions entre 2,2 et 2,5 Gy et augmente rapidement jusqu'à 73 % au-delà de 60 Gy.

Le tableau clinique est ce lui d'un déficit sensitif insidieux, peu douloureux suivi d'un déficit moteur et amyotrophie. L'examen note une abolition précoce des réflexes ostéotendineux. L'intensité du déficit est très variable. Celui-ci peut aboutir à une invalidité quasi-complète

IRM du plexus montre des remaniements postradiques sans récurrence locale. Elle permet d'éliminer une épидurite métastatique. La présence de décharges myokymiques à l'inspection et/ou à l'EMG serait en revanche très évocatrice d'une origine radique

Le traitement reste essentiellement symptomatique. La kinésithérapie doit être douce. La chirurgie à visée décompressive est discutée. Des patients ont été améliorés après un traitement anticoagulant par héparine et AVK.

LA SPHERE ORO-FACIALE

A- EFFETS PRECOCES :

1- **Cutanés** : Voir chapitre précédent

2- **MUCITE** :

La radiothérapie, exclusive ou postopératoire, occupe une place fondamentale dans le traitement des cancers des VADS. La tendance actuelle est à une intensification thérapeutique avec l'association concomitante de chimio- et/ou biothérapie et de la radiothérapie. Ces nouvelles stratégies, dans une optique curative, se traduisent par une amélioration de la probabilité de survie globale, mais aussi d'une augmentation significative de la toxicité aiguë, en particulier les mucites oropharyngées.

La mucite oropharyngée est une complication fréquente des radiothérapies des cancers oropharyngés (36 à 100 % en cas d'association thérapeutique). Son impact est majeur en termes de morbidité liée au traitement. Cette toxicité altère significativement la qualité de vie des patients et constitue un motif fréquent de recours aux antalgiques opioïdes, d'hospitalisation et de support nutritionnel par sonde. À son paroxysme, elle peut constituer un motif d'interruption des traitements, altérant de façon majeure les résultats en termes de contrôle tumoral, grevant le pronostic vital.

La prise en charge de la mucite, dans un souci d'optimisation thérapeutique, est une préoccupation majeure des professionnels qui fait l'objet de recommandations internationales comme celles du groupe Mucites Multinational Association of Supportive Care in Cancer/ International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO).

2-1) Définition et physiopathologie

La mucite radio-induite (comme la mucite chimio-induite) est définie comme l'altération non seulement de l'épithélium, mais aussi de l'ensemble de la muqueuse et du tissu conjonctif sous-jacent, se traduisant par l'apparition d'une ulcération. La phase de cicatrisation est caractérisée par l'apparition d'un infiltrat de cellules inflammatoires, avec exsudat interstitiel, fibrine et débris cellulaires, produisant une pseudomembrane qui, lorsqu'elle est

hydratée par la salive, peut prendre une couleur blanche ou opalescente (Figure.6), alors qu'une infection en surface peut la faire apparaître jaune ou verdâtre. Il est facile, dans ce cas, de la confondre avec une infection à Candida, d'autant qu'un ulcère dû à une mucite radio-induite peut être surinfecté à Candida.

La régénération des cellules entraîne une réépithélialisation et la résolution de l'ulcère ; mais les processus de cicatrisation seront d'autant plus longs et difficiles qu'il existe une surinfection et que l'ulcère est large et profond. Lorsque l'ulcère est très profond, la cicatrisation peut se faire en un tissu de granulome. En fonction de la gravité de la mucite précoce, la muqueuse résultante, à distance de la radiothérapie, peut apparaître quasiment normale, mais le plus souvent, elle est plus pâle, atrophique ; parfois même, la cicatrisation ne se fait pas, ce qui peut entraîner une radionécrose muqueuse.

2-2) Evaluation :

L'évaluation clinique de la sévérité des mucites est standardisée par des classifications validées. Deux classifications apparaissent comme les plus utilisées par les professionnels :

- la classification du National Cancer Institute: Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), validée par le RTOG;
- la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). (Tableau 5)

	Classification du NCI-CTC (et du RTOG)	Classification de l'OMS
Grade 0	Pas de mucite	Pas de mucite
Grade 1	Erythème de la muqueuse	Érythème, sensation désagréable (douleur)
Grade 2	Plaques pseudomembraneuses de moins de 1,5cm et non confluentes	Érythème, ulcères, alimentation solide possible
Grade 3	Plaques pseudomembraneuses confluentes de plus de 1,5cm	Ulcères, alimentation liquide uniquement possible
Grade 4	Ulcération avec nécrose	Alimentation per os impossible, alimentation entérale ou parentérale obligatoire

Tableau.5 : Classification des mucites radioinduites

2-3) Conséquences cliniques :

Les signes cliniques apparaissent à la 2-3^{ème} semaine : inconfort, sécheresse buccale et érythème muqueux.

A la 5e semaine : érythème franc, des ulcérations, d'abord discontinues puis continues, et des pseudomembranes.

Ces signes peuvent être associés à des douleurs buccales, odynophagie et diminution des apports alimentaires, aggravant la mucite. Après fin de traitement, ces symptômes durent 2-3 semaines avant d'évoluer vers une cicatrisation lente, souvent complète, en 6 semaines. Ces lésions peuvent se compliquer d'une infection par *Candida albicans*.

2-4) Prise en charge :

La radiomucite aiguë est plus précoce (apparaît dès la deuxième semaine d'une irradiation classique) et se répare plus rapidement que la radiodermite.

2-4-1) Moyens de prévention :

La prévention a pour objectif d'améliorer la qualité de vie des patients. Elle consiste à agir sur les facteurs de risque avant même le début de la radiothérapie :

- ✓ Motivation à l'arrêt du tabac et de l'alcool : source d'irritation des muqueuses.
- ✓ Remise en état bucco-dentaire avant le début de la radiothérapie avec notamment élimination des sources de traumatisme (dentaire et prothétique)
- ✓ Education à l'HBD : Élimination mécanique de la plaque par un brossage après chaque repas (3 fois/jr) et l'utilisation régulière de bains de bouche.
- ✓ Encadrement diététique : éviter toute alimentation agressive et irritante de la muqueuse (aliments chauds, acides, durs, trop épicés...)

Pour le brossage dentaire, il est recommandé de réaliser un brossage doux, d'humidifier la brosse à dent avant utilisation pour l'assouplir encore davantage pour ne pas traumatiser la muqueuse. Le dentifrice en gel est moins irritant que celui en pâte. Il est fortement déconseillé d'utiliser du fil dentaire, des cures dents ou un dentifrice abrasif et agressif vis-à-vis de la muqueuse.

L'utilisation prophylactique de bains de bouche est également recommandée. Les solutions à base de bicarbonate de sodium seront en général préférées à la chlorhexidine. En effet leur propriété alcaline intéressante pour lutter contre l'acidité salivaire, les rend moins agressives vis-à-vis de la muqueuse et mieux tolérées au long cours. L'emploi d'autres solutions, notamment les rinçages alcoolisés ou à base de peroxyde d'hydrogène, sont à proscrire en raison de leur effet desséchant et irritant (l'alcool accentue fortement la douleur).

La prescription à titre préventif d'antifongiques ou d'antiseptiques n'est pas recommandée, leur utilisation systématique serait responsable de l'émergence de souches résistantes. La cryothérapie et les facteurs de croissance kératinocytaires ont fait la preuve de leur efficacité dans la prévention des mucites.

Le bénéfice de l'aloë vera, de l'amifostine, de la supplémentation en glutamine intraveineuse, des facteurs de croissance granulocytaires, du miel, des antibiotiques du sucralfate ou du chlorhexidine n'est pas clair.

2-4-2) Moyens de traitement

➤ Prise en charge de la douleur et des difficultés nutritionnelles :

Un traitement antalgique adapté aux paliers de l'OMS doit être systématiquement prescrit ; les dérivés morphiniques étant fréquemment le traitement de choix. L'emploi de médicaments anti-inflammatoires est également préconisé. En cas de douleurs locales, l'utilisation de topiques anesthésiants, de type lidocaïne en gel, peut être nécessaire.

La prise en charge nutritionnelle, au mieux par voie entérale avec gastrostomie, doit être anticipée, c'est un impératif dans le cadre de l'optimisation thérapeutique. L'objectif est de maintenir des apports hydriques et caloriques satisfaisants.

➤ Place du laser de basse énergie (Figure 7)

Le laser de basse énergie (low-level laser therapy, LLLT) correspond à l'application simple et atraumatique d'une source de lumière monochromatique constituée de photons de haute densité. Depuis 2007, le groupe Mucites MASCC/ISOO recommande le laser de basse énergie.

L'intérêt de la photothérapie par laser dans le traitement préventif et curatif des mucites buccales chimio- et/ou radio-induites a été mis en évidence dans plusieurs études de bonne qualité. Plusieurs études randomisées ont observé une diminution significative des taux de mucites de grade 3 et 4 chez les patients traités par laser après chimiothérapie aplasante, pendant le traitement de conditionnement avant les greffes de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre du traitement des hémopathies malignes.

Bien que l'intérêt du laser dans les mucites soit maintenant incontestable, la question de la puissance utilisée et du protocole fait actuellement débat. Il semble que les protocoles sur deux à trois jours par semaine soient plus efficaces que les protocoles proposant une utilisation par semaine. Une méta-analyse de 11 études randomisant le laser de basse énergie et un placebo entre 1997 et 2009 (415 patients) a révélé que le laser réduisait le risque de mucite par 2,45 (CI 1,85–3,18), ainsi que la durée (4,38 jours, $p = 0,0009$) et la sévérité de celle-ci.

Les recherches in vitro et in vivo ont montré que le laser de basse énergie possédait trois propriétés photobiologiques principales : antalgique, anti-inflammatoire et cicatrisante

Analgésie et inflammation :

Le laser de basse énergie entraîne une transmission d'électrons responsable de réactions d'oxydoréduction au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale des cellules. Il en résulte une augmentation de la production d'énergie (ATP) par les cytochromes des mitochondries. Le métabolisme de la cellule et ses capacités de prolifération sont ainsi accélérés.

Les lasers de faible puissance ont par ailleurs une action antalgique en augmentant la synthèse et le relargage des endorphines, ainsi qu'en diminuant le relargage de récepteurs nociceptifs comme la bradykinine et la sérotonine.

Cicatrisation :

Il a été montré in vitro un effet du laser de faible puissance sur la prolifération cellulaire. Au niveau des cellules de la muqueuse buccale, le laser augmente ainsi la production de collagène des cellules épithéliales de la muqueuse orale et permet une régénération rapide des fibroblastes en myofibroblastes.



Figure 6 : Mucite radio-induite affectant la muqueuse buccale et la partie latérale de la langue.

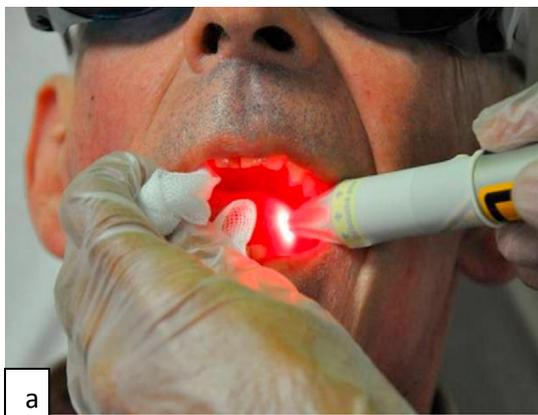


Figure 7a : Laser de basse énergie intrabuccal.

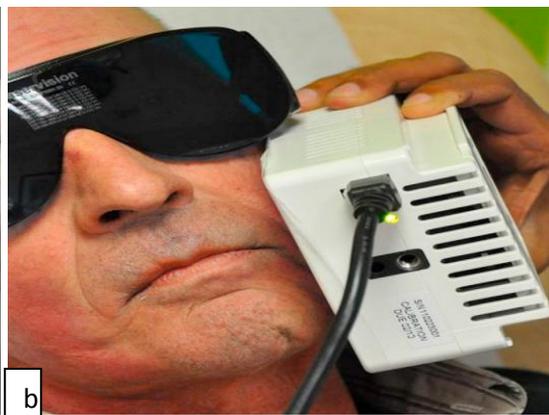


Figure 7b : Laser de basse énergie extrabuccal.

3- Xérostomie

3-1) Modifications salivaires quantitatives et qualitatives

Les glandes sont composées de cellules très différenciées, donc théoriquement radiorésistantes, pourtant la diminution du flux salivaire survient précocement après l'irradiation. Il s'avère que les acini séreux sont particulièrement radiosensibles.

L'hypothèse actuelle tend à expliquer que ces cellules présentent à leur surface, des récepteurs membranaires, responsables de la libération salivaire, qui sont inactivés par les radicaux libres. Cette perturbation membranaire entraîne tout d'abord une réduction précoce du flux salivaire, et après 10 jours, une souffrance et la mort des cellules. Le flux salivaire continue de diminuer progressivement au fur et à mesure des séances de radiothérapie. La perte de la fonction sécrétoire conduit à la raréfaction (hyposialie) ou à la suppression (asialie) des sécrétions salivaires, responsables de sécheresse buccale (xérostomie).

Les glandes parotides produisent une salive séreuse, les sous-maxillaires une salive séro-muqueuse, les glandes sublinguales et accessoires une salive à prédominance muqueuse. Les acini séreux étant les plus radiosensibles, les glandes parotides (et dans une moindre mesure les sous-maxillaires) sont les plus touchées. Ceci est problématique car ces deux glandes produisent 70 à 80% de la salive. Elles fonctionnent par alternance.

Les rayons détruisent non seulement les acini mais ils entraînent également une altération des parois des canaux excréteurs qui se fibrosent. Ces canaux sont responsables des échanges ioniques membranaires. Ainsi, en plus d'avoir une diminution de la production de l'ensemble des constituants salivaires (minéraux, immunoprotéines, enzymes), une modification de certains électrolytes est observée :

- Diminution de la concentration en bicarbonates et en phosphates : réduction du pouvoir tampon
- Augmentation de la concentration molaire en protons : réduction du pH salivaire qui passe de 7 (pH physiologique) à 5.

3-2) Conséquences Cliniques

L'hyposialie prédispose aux :

- Candidoses
- Caries.
- Affections parodontales.

L'hyposialie provoque une déshydratation de la muqueuse orale, qui, ainsi se retrouve fragilisée par la perte de la couche salivaire protectrice. Des sensations douloureuses à type de brûlures (stomatodynie) sont fréquemment ressenties. De plus cette déshydratation aggrave de façon notable la mucite provoquée par la radiothérapie, rendant les muqueuses encore plus sensibles et inflammées.

La salive joue un rôle dans le goût, la phonation, la digestion initiale, ainsi que dans la mastication et la déglutition des aliments. Le manque d'humidification et de lubrification de la cavité buccale chez le patient irradié s'accompagne donc de troubles fonctionnels plus ou moins importants.

- Altération du goût
- Dysphagie
- Difficultés d'élocution

La dernière conséquence de la xérostomie est la difficulté au port de prothèse dentaire qui devient d'une part douloureux à cause de la fragilité de la muqueuse desséchée et d'autre part elle est instable lors des mouvements fonctionnels. En effet le film salivaire favorise normalement l'adhésion de la prothèse sur les muqueuses. La xérostomie est ainsi une complication très mal supportée par le patient édenté.

3-3) Prise en charge

Le meilleur moyen de prévenir l'hyposialie serait d'exclure les glandes salivaires du champ d'irradiation. Mais la guérison prévalant sur le confort, il est impossible de modifier les volumes irradiés. La seule façon de préserver les glandes salivaires (notamment les parotides) est donc de faire en sorte de diminuer leur dose de rayon absorbée.

- IMRT : Cette technique distribue une dose curative au niveau de la tumeur et des doses diminuées aux tissus sains environnants.
- Amifostine : (un chélateur de radicaux libres): Seul agent pharmacologique ayant démontré son efficacité dans la prévention de la xérostomie. Sasse et al (2006) ont réalisé une méta-analyse de 14 essais cliniques contrôlés regroupant 1451 patients démontrant qu'une injection IV d'amifostine pendant l'irradiation réduisait significativement l'incidence de xérostomie.
 - o Inconvénients: Prix élevé, contraignant (injection quotidienne 20 min avant la séance de RT), majoration des effets secondaire (nausée, vomissements), Efficacité en concomitant avec la RCC n'est pas établie.
- Des approches chirurgicales : La transplantation de glande sous-mandibulaire dans l'espace sous-mentonnier en dehors du champ d'irradiation avant le traitement (transposition) a montré son efficacité dans la prévention de la xérostomie après 5 ans de suivi dans une série prospective.

Le traitement d'une xérostomie installée est généralement inefficace. A défaut de pouvoir empêcher l'hyposialie, il faut toujours tenter de prévenir ses conséquences pour améliorer le confort du patient en agissant avant même le début de la radiothérapie :

- ✓ Motivation à l'arrêt de l'alcool et du tabac
- ✓ Eviction des médicaments entraînant une hyposialie
- ✓ Traitement d'une éventuelle pathologie aggravante
- ✓ Les appareils dentaires doivent être adaptés pour ne pas irriter la muqueuse
- ✓ Mastication de chwing-gums sans sucre peut être conseillée pour stimuler une sécrétion résiduelle.
- ✓ Anesthésiques topiques et antalgiques peuvent être utilisés
- ✓ Hygiène orale méticuleuse avec application de gel fluoré
- ✓ Humidification de la cavité buccale par des bains de bouche à base de bicarbonate de sodium, par des salives artificielles et par des comprimés de pilocarpine (salagen) stimulant les glandes salivaires préservées.

4- Candidoses

La candidose est une infection opportuniste de la muqueuse buccale causée par des champignons du groupe candida (candida albicans surtout), très fréquente chez les patients traités par radiothérapie. Cette infection fongique résulte des modifications salivaires provoquées par l'irradiation. L'hyposialie étant définitive aux doses curatives des cancers VADS, le risque d'infection est donc permanent même longtemps après la radiothérapie.

Le patient irradié est plus susceptible aux candidoses qu'un patient non irradié mais cette infection ne s'installera qu'en présence de facteurs de risque :

- Altération muqueuse : Mucite, traumatisme dentaire ou prothétique.
- Mauvaise HBD.
- Port d'une prothèse amovible : car c'est une source de macération.

4-1) Signes clinique : La candidose peut présenter 3 aspects cliniques :

- Muqueuse rouge, lisse et desséchée
- Lésion érythémateuse recouverte par un dépôt blanchâtre
- Muqueuses noircies.

Une candidose buccale peut ne provoquer aucun symptôme, mais en général elle a tendance à aggraver certains symptômes déjà présents :

- **Douleurs** : L'infection entraîne une sensation de brûlure
- **Dysgueusie** : Les patients se plaignent d'un goût métallique en bouche.

4-2) Moyens de prévention :

- **Motivation au contrôle de plaque** : Brossage des dents après chaque repas et utilisation régulière de bains de bouche à base de bicarbonate de sodium.
- **Brossage délicat du dos de la langue** : en passant une compresse humide sur la langue.
- **Conseils d'hygiène prothétique** : rincer et brosser la prothèse après chaque repas, immerger la prothèse pendant 10min/jr dans une solution antiseptique, limiter le port de la prothèse la nuit et la laisser au sec.
- La prescription d'un antifongique par prophylaxie n'est pas nécessaire. Ces mesures d'hygiène sont suffisantes si elles sont réalisées soigneusement.

5- Troubles du gout

Deux phénomènes sont à l'origine de l'altération du gout :

- Destruction des cellules sensorielles : à partir de 20 Gy la radiothérapie entraîne, par effet direct, la destruction des bourgeons du gout, ainsi qu'un arrêt temporaire de leur renouvellement par destruction des cellules basales sous-jacentes.
- Hyposalie radio-induite : Un flux salivaire réduit inhibe le transport et la solubilisation des stimulants gustatifs menant à une diminution de l'excitabilité des bourgeons et donc à une diminution des stimuli gustatifs.

En plus de ces deux phénomènes constants, il existe des facteurs de risque pouvant aggraver les troubles du gout.

- Mycose buccale
- Malnutrition : Carence de certains nutriments nécessaire au mécanisme du gout (zinc ou vitamines)

5-1) Signes cliniques :

L'altération temporaire du gout débute environ deux semaines (20Gy) après le début de la radiothérapie et s'aggrave progressivement jusqu'à environ 4 semaines (40 Gy). Par la suite, même si la dose augmente, la sensation de gout ne se dégrade plus tellement.

Les troubles du gout peuvent être de 3 types :

Hypoguesie : Limitation de la perception d'une ou plusieurs saveurs. C'est le symptôme gustatif le plus fréquent. Les perceptions amères et acides semblent plus altérées que les perceptions salées ou sucrées sans qu'une explication ne soit donnée dans la littérature.

Dysguesie : Modification de la perception du gout de certains aliments (gout amer, métallique...)

Aguesie : Forme la plus sévère, c'est la disparition totale de toute sensation gustative, rarement observée dans les cas de radiothérapie. L'aguesie est la plupart du temps la

conséquence d'une lésion des nerfs (facial, glossopharyngien) à la suite d'un traumatisme d'origine chirurgical.

Les troubles du gout régressent progressivement en quelques mois après la fin du traitement, le temps de recréer de nouvelles cellules basales, qui permettent aux papilles gustatives de se remettre à fonctionner. Le délai est variable, cela peut aller de 2 mois à 1 an selon les patients. La sensation de gout peut donc redevenir normale. Mais parfois la récupération est incomplète et certains patients peuvent ainsi garder une altération résiduelle du gout.

La perte de sensation de gout entraîne des changements alimentaires chez le patient :

- Une diminution de l'alimentation car les patients ne prennent plus de plaisir à manger, les aliments paraissant sans saveur.
- Une modification diététique pour surmonter ce manque de saveur. En général les patients ont recours à une nourriture sucrée qui aura comme conséquence d'augmenter l'activité des microorganismes cariogènes.

5-2) Moyens de prévention :

Le meilleur moyen de limiter les risques de troubles gustatifs serait de préserver la langue (qui contient 75% des bourgeons de la cavité buccale) et les glandes salivaires des irradiations.

Il n'existe aucun moyen pour prévenir l'apparition de l'altération du gout, car on ne peut pas empêcher la destruction des bourgeons par les rayons. Mais il est possible de limiter sa sévérité :

- Enseignement d'une HBD irréprochable pour éviter l'infection par candida (éviter l'utilisation de chlorexidine qui peut aggraver l'altération du gout)
- Conseiller au patient d'humidifier la bouche avant chaque repas (sprays de salive artificielle, bain de bouche à base de bicarbonate de sodium) et/ou de boire beaucoup d'eau durant le repas.
- Encadrement diététique pour éviter toute carence alimentaire (zinc ou vitamines)

6- Dysphagie

Une dysphagie préexistante au traitement est fréquente en ORL et préjuge souvent d'une dysphagie après traitement. La prévalence de la dysphagie varie entre 28 et 51 % selon les études et selon le site anatomique et le stade de l'atteinte tumorale. La sévérité de la dysphagie après radiochimiothérapie dépend de plusieurs facteurs favorisants (voir chapitre correspondant). Elle peut être associée à une odynophagie et responsable de pneumopathies de déglutition. Elle est favorisée par une mucite, une xérostomie et une dysgueusie, qui sont des facteurs aggravants.

La RCMI permettrait, sous réserve d'une couverture optimale des volumes cibles tumoraux qui n'est pas réalisable pour des tumeurs de l'hypopharynx ou lorsque les ganglions rétropharyngés médians sont dans les volumes cibles, d'épargner les constricteurs du pharynx des zones recevant de fortes doses d'irradiation. La base de langue, le larynx et les structures nerveuses pourraient aussi être maintenus dans des doses inférieures à 50 Gy avec les réserves émises ci-dessus. Le rôle des soins de support et de la rééducation de la déglutition est important.

7- Œdème

L'apparition d'un œdème radique dans les semaines ou mois qui suivent le début de l'irradiation est un phénomène fréquent. Sa prévalence exacte chez les patients irradiés est cependant difficile à estimer. Le retentissement fonctionnel est mieux évalué au niveau laryngé qu'au niveau d'autres régions anatomiques. Des contraintes de dose peuvent être appliquées pour limiter le risque d'œdème laryngé postradique (30-35 Gy) sous réserve du contrôle tumoral.

Une autre expression d'œdème postradique, très fréquente, est l'apparition d'un œdème sous-mentonnier, autrement appelé jabot. Cet effet secondaire sans gravité est néanmoins gênant à double titre : il peut faire craindre des adénopathies et il est disgracieux. À l'examen, la région sous-mentonnière est le siège d'un lymphoedème non inflammatoire et sans masse individualisée palpable ainsi que d'une fibrose cervicale minime.

Il peut apparaître après irradiation exclusive, notamment des aires ganglionnaires ou de la cavité buccale et le risque en est majoré après traitement radiochirurgical. Il est dû à une fuite dans le secteur interstitiel par augmentation de la perméabilité capillaire et défaut de résorption ainsi qu'à une obstruction par fibrose cervicale postradique qui altère le drainage lymphatique.

Pour les formes mineures à modérées, il peut disparaître après kinésithérapie de drainage manuel doux (passif et sans douleur), qui peut être prescrite sous la forme de 20 séances à raison de 3 par semaine. Aucun autre traitement spécifique n'est habituellement nécessaire. Cette kinésithérapie a pour but de faciliter la résorption et réduire ou éliminer la fibrose. L'intérêt d'une supplémentation en sélénium a été récemment évoqué mais le niveau de preuve en reste limité.

8- Hypoacousie

Malgré leur retentissement fonctionnel, les conséquences otologiques de la radiothérapie sont très peu rapportées. Toutes les structures impliquées dans l'audition (transmission et/ou perception) peuvent être impliquées. Or, il est estimé que jusqu'à 40 % des patients auraient des effets secondaires aigus au niveau de l'oreille en particulier sous forme d'une otite séreuse réactionnelle et qu'un tiers des patients présente une perte neurosensorielle à moyen long terme.

La dose totale et le site tumoral (nasopharynx en particulier) sont les facteurs principalement incriminés. Une réduction des doses est généralement réalisée sur les structures de l'oreille interne comme la cochlée mais le tympan et la trompe d'Eustache sont rarement contourés sur les plans de traitement. Les nouvelles techniques d'irradiation amèneront possiblement à optimiser la distribution de dose sur ces structures sous réserve de l'objectif premier de contrôle tumoral.

Le traitement des effets aigus à type d'otite moyenne est à ce jour purement symptomatique et en première intention médicamenteux. L'insertion d'un aérateur transtympanique peut être discutée en cas d'otite réfractaire avec hypoacousie invalidante. En cas de surdité de perception et ou de cophose bilatérale, des dispositifs implantés peuvent se discuter.

B- REACTIONS TARDIVES :

1- Limitation de l'ouverture buccale

Le trismus est une complication fréquente des tumeurs de la tête et du cou et de leur traitement avec une prévalence de 5 à 38 %. L'apparition d'un trismus doit d'abord faire éliminer une reprise évolutive de la maladie.

Les difficultés d'ouverture buccale ont des effets néfastes sur la mastication, la déglutition, la phonation, le maintien de l'hygiène, les possibilités d'appareillage, la fonction pulmonaire et la surveillance de la récurrence du cancer et d'autres composantes de la qualité de vie. Il survient après une irradiation incluant les ligaments de l'articulation temporomandibulaire, les muscles ptérygoïdiens et les masséters. Le trismus évolue plus rapidement pendant les 1 à 9 premiers mois après la fin de la radiothérapie. Le développement du trismus dans le syndrome de fibrose radio-induite est favorisé par les décharges ectopiques produites par le nerf trijumeau qui entraînent des spasmes involontaires des muscles masséter et ptérygoïdien avec des contractures des tendons, des ligaments et des tissus mous de la joue. L'ouverture buccale est considérée comme normale entre 40 et 54 mm. La distance intergencivale doit être mesurée avant le début de la radiothérapie et doit être recalculée fréquemment par la suite :

- LOB légère : ouverture buccale comprise entre 20 et 35mm
- LOB modérée : ouverture buccale comprise entre 10 et 20mm
- LOB sévère : ouverture buccale inférieure à 10mm.

La rééducation est le traitement de première intention du trismus. Elle doit être précoce et continue car une fois établi le trismus est très difficile à vaincre.

Il est donc primordial d'axer la prise en charge sur la prévention. La meilleure façon est de réaliser une gymnastique mandibulaire quotidienne. Il faudra apprendre au patient les gestes de la mécano-thérapie préventive à effectuer plusieurs fois par jour (20 mouvements buccaux d'ouverture maximum et de fermeture).

L'oxygénothérapie hyperbare a montré une efficacité modeste. La coronoidectomie chirurgicale est indiquée en cas d'échec de la rééducation. Les injections de toxine botulique dans les masséters en cas de trismus et de douleur radio-induite n'ont pas démontré d'efficacité sur le trismus mais une réduction des douleurs.

2- Séquelles salivaires

L'atteinte des glandes salivaires principales et accessoires est à l'origine de séquelles les plus fréquentes de la radiothérapie cervico-faciale. Les conséquences sont importantes sur la qualité de l'alimentation des patients, leur hygiène bucco-dentaire, leur élocution, et plus généralement sur leur qualité de vie. La délivrance d'une dose supérieure à 35–40 Gy expose à des séquelles salivaires définitives, ce qui correspond à une situation thérapeutique presque constante en cancérologie de la face et du cou, et des VADS.

Les mécanismes physiopathogéniques sont complexes et ne sont pas encore clairement élucidés. On peut cependant considérer que l'altération de la fonction salivaire se produit aux alentours de 40 Gy (les principaux travaux publiés rapportent seulement 5 % de xérostomies sévères pour une dose de 30 Gy, contre 50 % à 46 Gy à 5 ans). Les glandes irradiées conservent une capacité de récupération dans les 12 à 18 mois suivants leur irradiation. Il est possible de considérer de façon simplifiée que jusqu'à 25 Gy la récupération salivaire après irradiation est constante ; au-delà, le délai et le taux de récupération sont proportionnels à la dose totale reçue. Les séquelles deviennent quasiment constantes et définitives au-delà de 40 Gy.

La xérostomie s'intègre presque constamment dans un contexte de difficultés de déglutition, qui limitent la qualité des prises alimentaires, lesquelles doivent être adaptées, humidifiées, ramollies, voire mixées. Les modifications de la prise alimentaire concernent le patient mais aussi tout son entourage qui doit se plier aux adaptations des repas.

➤ Traitement:

Le traitement (voir chapitre xérostomie) est essentiellement préventif, en tentant d'épargner les glandes salivaires et de les exclure des volumes d'irradiation. Lorsque la topographie des volumes cibles à irradier le permet, les glandes sont retirées du volume cible. Bien sûr, tout est affaire de compromis, et la perspective carcinologique reste l'objectif principal du plan de traitement décidé par le radiothérapeute. On peut recommander :

- Hydratation suffisante
- Salive artificielle
- Soins locaux

3- Atteintes dentaires :

Les effets directs de la radiothérapie sur les tissus dentaires sont encore mal connus. Il existe peu d'articles scientifiques à ce sujet. Les rayons entraînent une réaction inflammatoire pulpaire à l'origine d'une fibrose. Cette dernière concerne également le tissu vasculaire conduisant à une hypovascularisation qui altère les mécanismes de défense pulpaire face aux infections.

L'action indirecte des rayons est en revanche bien connue. L'hyposialie radio-induite est notamment très fortement impliquée dans l'étiologie des caries dentaires. Face aux conditions acides entraînées par l'hyposialie, une forte dissolution des tissus minéralisés dentaire est observée sans possibilité de reminéraliation.

Les caries post radiques peuvent survenir dans les 4 à 6 mois qui suivent la radiothérapie externe. Elles se distinguent des caries habituelles par leur évolution rapide et sévère, ainsi que leur localisation (collets, bords libres). La carie post radique peut mener à une nécrose pulpaire et aboutir à une complication majeure (ostéoradionécrose).

La prévention porte surtout sur les effets indirects des rayons sur les dents :

- Consultation dentaire pré-radiothérapiques : détartrage, réalisation des gouttières porte gel fluoré, soins des caries
- Consultation de contrôle régulière (tous les 3 à 6 mois) : contrôle du port des gouttières, examen dentaire pour déceler toute carie débutante.
- Elimination de la plaque après chaque repas par un brossage régulier et l'utilisation de bains de bouche (bicarbonate de sodium)
- Renforcement de l'émail : fluoro-prophylaxie par gouttière et par brossage
- Traitement symptomatique de l'hyposialie
- Encadrement diététique
- Mécanothérapie : éviter l'installation d'une LOB qui pourrait entraver l'HBD.

Fluoration par gouttière : c'est l'application après s'être soigneusement brossé les dents d'un gel fortement concentré en fluor à l'aide d'une gouttière (support pour le gel fluoré). Le fluore protège l'émail de la dissolution. Il doit être appliqué 5 à 10 mm, délai suffisant pour obtenir la saturation de l'émail en fluor qui doit être renouveler tous les jours et à vie.

Fluoration par brossage : c'est l'utilisation d'un dentifrice hautement fluoré pour compléter la fluoration par gouttière. En effet pour être efficace, il faut réaliser un double brossage : le premier (d'une durée de 3mm) a pour but de nettoyer correctement les surfaces dentaires, le second (d'une durée équivalente) apporte le fluor nécessaire pour la saturation de l'émail.

4- Ostéoradionécrose

L'os est atteint de troubles vasculaires et peut être colonisé par des agents pathogènes, ces deux phénomènes activant son remodelage, des lésions cellulaires et tissulaires se révèlent ainsi, empêchant l'efficacité du remodelage osseux. Ainsi, l'auto-entretien des lésions radio-induites est instauré. Un facteur déclenchant (extractions dentaires, traumatisme, etc.) peut accélérer le processus qui évoluera vers l'ostéoradionécrose.

ORN est lié à un échec de cicatrisation du tissu osseux. C'est la complication la plus préjudiciable pour la qualité de vie du patient car son traitement chirurgical entraîne des séquelles esthétiques et fonctionnelles. Heureusement, elle devient de plus en plus rare avec le temps, sa fréquence actuelle est comprise entre 1 et 5% des patients bénéficiant d'une irradiation des VADS. ORN est principalement observée à la mandibule (environ 85% des cas). Elle se déclare 1 à 3 ans après la radiothérapie, mais le délai est variable.

4-1) Prévention : dentaire et endobuccale

Avant radiothérapie, pour prévenir les risques d'ORN secondaire, il est indispensable de

- ✓ supprimer les foyers infectieux déclarés ou potentiels situés dans les champs d'irradiation.
- ✓ Instaurer une hygiène bucco-dentaire, et remise en état avec : un détartrage, des soins conservateurs, des extractions pour éliminer les foyers infectieux.
- ✓ Réaliser une gouttière personnalisée en silicone souple afin d'appliquer quotidiennement les gels dentaires fluorés de protection dentaire à vie.
- ✓ Les prothèses dentaires en place doivent être vérifiées, adaptées afin d'éviter tout traumatisme.

Pendant le temps de la radiothérapie :

- ✓ hors urgence il est déconseillé de pratiquer les gestes chirurgicaux endobuccaux.
- ✓ En cas de nécessité d'extraction, elle sera encadrée par une antibiothérapie,
- ✓ il faut également évaluer le risque hémorragique et assurer une surveillance étroite jusqu'à l'obtention de la cicatrisation.
- ✓ Prévention des stomatites radiques avec la prescription de bains de bouche non alcoolisés, bicarbonatés, souvent accompagnés d'antifongiques.

Après radiothérapie

- ✓ l'examen par le chirurgien-dentiste doit être régulier,
- ✓ l'HBD est primordiale avec l'application de gel fluoré quotidien.
- ✓ En cas de gestes chirurgicaux dentaires ou périodontaires, l'anesthésie locale se fera sans vasoconstricteur,
- ✓ chaque geste sera encadré d'une antibiothérapie à pénétration osseuse. La suture gingivale est obligatoire, on pourra aussi utiliser des colles biologiques.
- ✓ Certains préconisent des séances d'oxygénothérapie hyperbare.

Le choix entre soins conservateurs, extraction ou abstention peut se poser pour les dents qui ont été conservées dans un os irradié. La décision thérapeutique préventive ou curative en matière de soins dentaires est toujours difficile à prendre et doit faire l'objet d'une concertation entre le chirurgien-dentiste et le radiothérapeute en accord avec le patient.

Les soins dentaires planifiés tiennent compte de l'état dentaire mais également d'un grand nombre de paramètres liés :

- à l'irradiation, tels que les volumes cibles et la dose d'irradiation envisagés ;
- aux traitements associés tels que chimiothérapie concomitante, thérapie ciblée comme les antiangiogéniques, ou les biphosphonates ;
- aux comorbidités du patient telles que diabète, maladie vasculaire ;
- à l'observance attendue du patient : à l'arrêt du tabac et de l'alcool, au respect d'une hygiène alimentaire, au port régulier et au long cours de gouttières de fluoration ainsi qu'à la capacité du patient à assurer une bonne hygiène dentaire.
- à l'hyposialie qui, associée aux effets directs des radiations ionisantes à dose thérapeutique sur la denture, peut générer à moyen et long terme une altération de la structure dentaire (odontoradionécrose), car la salive n'assure plus son rôle de déterision physiologique et de protection de la cavité buccale.

La question des implants en terrain irradié, même si elle est encore très controversée, doit être discutée car c'est incontestablement sur le plan de la réhabilitation fonctionnelle (donc prothétique) du patient la meilleure façon d'obtenir à la fois la stabilité et les moindres contraintes pour le parodonte et les dents restantes (pas de zone d'appui ni de frottement). Elle peut être considérée dans deux situations :

- la réhabilitation par implants dans l'os mandibulaire ou maxillaire inclus dans le champ d'irradiation ;
- la réhabilitation par implants dans la mandibule ou le maxillaire reconstruit.

Dans la première situation qui est la plus fréquente, hormis les caractéristiques de l'intensité de l'irradiation et du champ, les critères d'observance du patient sont très importants car la qualité de l'hygiène buccodentaire est primordiale à la pérennité de l'implant. Il est communément admis qu'un délai de plus de 6 mois après l'irradiation doit être observé, que la xérostomie ne doit pas être trop sévère, que tous les gestes chirurgicaux doivent être encadrés d'une antibiothérapie et que le plus grand soin doit être pris pour assurer la couverture muqueuse.

Ce n'est pas tant la perte des implants qui, plus fréquente, est problématique mais davantage le risque encouru de nécrose osseuse autour de la zone de l'implant (par une insertion insuffisante, donc un descellement précoce) qui favorise l'apparition de l'ostéonécrose. Ces réactions tissulaires péri-implantaires ont conduit à proposer une oxygénothérapie hyperbare à raison de 20 séances avant tout geste d'implantation puis jusqu'à cicatrisation et enfin à nouveau lors du second temps soit 6 à 8 mois plus tard.

Pour ce qui concerne l'irradiation des implants en place, leur ablation était autrefois proposée mais cela conduisait à davantage de problèmes de cicatrisation et handicapait considérablement le patient sur le plan fonctionnel. Actuellement il est convenu de déposer uniquement les superstructures (barres et piliers de titane) pendant l'irradiation.

L'indication d'une réhabilitation secondaire par prothèse implantoportée après reconstruction mandibulaire ou maxillaire par lambeau libre est moins problématique car il s'agit là de positionner correctement des implants dans de l'os transplanté ; donc revascularisé.

Le taux d'ostéoradionécrose a été corrélé en RCMI avec une dose de 70 Gy dans 1 cm³ de mandibule. Les doses rapportées comme associées à un risque d'ostéoradionécrose correspondent en fait à une dose maximale sur la mandibule (jusqu'à présent considérée comme un organe en série), sans néanmoins de corrélation cartographique précise avec la zone d'extraction dentaire. Il y a très peu de données, en dehors de quelques cas cliniques d'échecs (et non de nécrose osseuse) d'implants sur les segments antérieurs, sur le maxillaire ; or ces segments peuvent être dans l'axe des faisceaux de RCMI et recevoir des doses de l'ordre de 30 Gy ou plus.

4-2) Définition et Classification de la radionécrose :

Le diagnostic de l'ostéoradionécrose repose sur des arguments cliniques et radiologiques. L'examen histologique, s'il est accompagné de ces arguments peut conclure à une ostéoradionécrose lorsqu'il constate les séquelles cellulaires de l'irradiation, mais ce souvent après l'exérèse. En effet la difficulté de l'interprétation histologique d'une biopsie de nécrose osseuse rend cet examen avant tout intéressant pour rechercher une récurrence tumorale.

Il s'agit « d'un retard de cicatrisation d'une nécrose osseuse ischémique radio-induite, associée à une atteinte muqueuse d'extension variable, en absence de localisation tumorale primitive, de récurrence, ou de métastase locale, associée ou non à :

- une surinfection ;
- une fracture pathologique à un stade avancé. »

La classification d'Epstein (tableau 6) repose sur des critères cliniques et ses objectifs sont de classer les malades afin de les rendre comparables et d'assurer un suivi à long terme de l'évolution de la maladie au cours de sa prise en charge.

Stade	Critères
I	Ostéoradionécrose résolue, ou stabilisée ; asymptomatique
II	Ostéoradionécrose chronique (> 3 mois), mais non évolutive ; peu de symptômes, ou contrôlée médicalement
III	Ostéoradionécrose active , évolutive, symptômes en aggravation (sans fracture associée : stade a ; avec fracture : stade b)

Tableau6. Classification clinique d'Epstein.

Sur le plan clinique, ORN se présente sous forme d'une ulcération sans gravité particulière en apparence mais qui ne cicatrise pas. Cette lésion s'étend en largeur et en profondeur avec mise à nue de l'os dévitalisé. Elle s'accompagne de douleur résistante aux antalgiques habituels et de phénomènes inflammatoires à type de cellulite. (Figure 8)

Le signe radiologique le plus précoce de l'ostéoradionécrose est une augmentation de la radiodensité osseuse, associée à un épaissement périosté, parfois conjointement avec des zones d'hypodensité osseuse. Puis, l'hypodensité s'étend avec un aspect « floconneux », aux bords flous, dont certaines zones sont hyperdenses. Il faut cependant attendre une ostéolyse d'environ 30 à 50 % avant de voir apparaître les premiers signes radiologiques. L'évolution se fait vers l'apparition de séquestres et des fractures pathologiques. (Figure 8)

Le panoramique dentaire permet dans la plupart des cas de faire le diagnostic d'une ostéoradionécrose (figure 9) et peut servir dans le suivi pour évaluer la résorption osseuse des lambeaux. Il sous-estime cependant les lésions dans certains cas par rapport à la tomographie, mais l'inverse existe aussi. La tomodensitométrie permet de mieux apprécier les limites de l'atteinte et d'adapter l'attitude thérapeutique en fonction de son étendue. Elle reste l'examen de choix pour explorer une ostéoradionécrose mais connaît ses limites dans l'appréciation de l'étendue de l'atteinte médullaire.

4-3) Critères de Gravité.

❖ Importance de l'irradiation (> 65 Gy)

C'est un facteur de gravité de l'ORN très bien documenté et justifie l'indication d'une résection interruptrice. Par ailleurs, l'importance de l'irradiation ne dépend pas seulement de la dose totale d'irradiation, mais aussi du volume traité et de son fractionnement.

❖ Variabilité individuelle de la radiosensibilité

Elle influe également sur les effets du rayonnement. Un surdosage de l'irradiation peut être retrouvé, notamment en cas de curiethérapie associée. Ceci est particulièrement observé si elle est appliquée dans une localisation trop proche de l'os, ce qui peut constituer une contre-indication à son utilisation, à moins qu'une gouttière plombée personnalisée soit interposée entre la zone à irradier et l'os.

❖ **Bilatéralité de l'ostéoradionécrose**

Une atteinte bilatérale est le reflet d'une irradiation plus importante (en volume et en dose) et/ou d'une plus grande radiosensibilité individuelle. Elle est un critère de morbidité certain. Elle augmente la durée de l'intervention de manière significative. C'est un facteur de gravité pronostique, mais aussi fonctionnel. En effet, les conséquences fonctionnelles d'une atteinte bilatérale sont dramatiques (béance, douleur, impotence mandibulaire et impossibilité de s'alimenter, etc.). Il est donc préférable d'opérer avant le stade de la fracture mandibulaire, car les rétractions tissulaires sont alors difficiles à vaincre et entraînent la perte de tout repère anatomique et majorant les difficultés de la reconstruction.

❖ **Tumeur initiale proche de l'os**

La courbe isodose passe dans ce cas plus facilement par l'os adjacent dont la radiosensibilité est importante. La dose reçue par l'os est donc inhabituelle dans ces localisations tumorales, augmentant ainsi le risque de surdosage.

❖ **Ostéoradionécrose spontanée**

La plupart des auteurs considèrent l'apparition spontanée de l'ostéoradionécrose comme un facteur de gravité de l'évolution. L'apparition *de novo* de l'ostéoradionécrose est un critère de morbidité certain.

❖ **Association à une actinomycose**

Curi démontre l'allongement de la durée de prise en charge de l'ostéoradionécrose dans les cas d'atteinte actinomycotique associée et propose la réalisation d'une biopsie osseuse systématique dans les cas d'ostéoradionécroses résistantes au traitement médicamenteux.

❖ **Atteinte symphysaire**

La prise en charge d'une atteinte symphysaire est difficile à cause des séquelles esthétiques et fonctionnelles entraînées. Les patients présentant une atteinte symphysaire subissent deux fois plus d'interventions chirurgicales avant la chirurgie de revascularisation. En effet, la vascularisation de cette région anatomique est différente de la région de la branche horizontale puisqu'elle dépend des branches de l'artère faciale. L'atteinte symphysaire témoigne donc de l'atteinte du système de « revascularisation spontanée » par l'artère faciale qui est habituellement épargnée.

❖ **Autres facteurs de gravité**

- ✓ L'absence d'observance du traitement médical.
- ✓ L'éloignement géographique qui compromet la surveillance
- ✓ la ligature de l'artère faciale au cours de la chirurgie d'exérèse tumorale et/ou du curage ganglionnaire réalisé précédemment.

En effet, dans les territoires mandibulaires vascularisés par l'artère alvéolaire inférieure centromédullaire, lorsque cette dernière est altérée (avec l'âge, mais surtout par la radiothérapie), la vascularisation périostée par les branches de l'artère faciale devient alors majoritaire. La ligature de cette dernière diminue les possibilités de « revascularisation spontanée » de la mandibule.

- ✓ l'absence de séquestre osseux était prédictive d'une évolution plus redoutable de l'atteinte. Cette forme se présente souvent comme une atteinte osseuse mal limitée.

4-4) Traitement de l'ostéoradionécrose :

❖ **Le traitement médical**

Il débute par des règles hygiénodietétiques qui suivent la prévention des lésions dentaires et parodontales classiques : bains de bouche, protection fluorée, arrêt de l'intoxication alcoolotabagique, arrêt de tout facteur irritatif local, programme de renutrition protéique.

La prescription d'ATB est souvent la règle de façon prolongée associant des antibiotiques à large spectre buccal avec pénétration osseuse (anti-staphylocoque, anti-streptocoque et contre les germes anaérobies). L'efficacité est limitée par la diminution de leur diffusion dans une zone de nécrose donc ischémisée. D'autres thérapeutiques médicamenteuses ont été proposées, notamment l'adjonction d'un traitement antifongique et des corticoïdes.

La mise en évidence d'une fibrose radio-induite a conduit à proposer un traitement corticoïdes dans une première phase, puis une association pentoxifylline (800mg/j) et tocophérol (1000 UI/j), enfin complété après un mois par un biphosphonate (clonodate à 1600 mg/j). Cette association réduit la fibrose radio-induite en rétablissant l'équilibre local et en réactivant la cicatrisation ostéoblastique. Le biphosphonate limite la destruction osseuse ostéoclastique.

Depuis les années 1980, dans les centres qui en disposent, l'oxygénothérapie hyperbare a pu être proposée seule ou en association avec les traitements chirurgicaux *a minima*. Le but était d'augmenter la vascularisation tissulaire locale et de favoriser la cicatrisation. L'efficacité en est très controversée avec seulement 13 à 15 % de succès sur des stades I et une cicatrisation postopératoire facilitée pour les autres auteurs.

❖ Traitement chirurgical

Plus de la moitié des patients qui présentent une ostéoradionécrose de la mandibule nécessiteront une résection interruptrice de celle-ci. Plusieurs techniques ont été proposées, depuis la mise à plat, la séquestrectomie, les curetages itératifs, la simple résection mandibulaire qu'elle soit ou non interruptrice et que la reconstruction soit différée ou non. Les conditions d'une cicatrisation satisfaisante ne sont pas toujours réunies car les tissus avoisinants sont eux-mêmes irradiés, ischémies et infectés et s'il n'y a pas d'apport vascularisé (reconstruction), la situation le plus souvent ne fait que s'aggraver.

La chirurgie de l'ostéoradionécrose n'est pas qu'une chirurgie d'exérèse seule. Elle doit avoir un but fonctionnel chez ces patients trop souvent considérés en impasse thérapeutique. La dénutrition n'est alors qu'un facteur aggravant surajouté. La chirurgie apporte cette arme supplémentaire par rapport aux traitements médicaux, la possibilité de reconstruire améliorant ainsi le pronostic fonctionnel et de la réhabilitation prothétique dentaire et la possibilité de revasculariser

Apporter de l'os vascularisé ostéo-inducteur, isoler la zone fragilisée, rétablir une fonction et une esthétique sont les objectifs de cette chirurgie. La taille de la résection osseuse peut orienter le choix du transplant. Le lambeau de fibula est classiquement utilisé pour les reconstructions pouvant aller jusqu'à une perte de substance d'angle à angle.

Puisque la radiothérapie induit des lésions vasculaires sources d'hypoxie et d'hypocellularité et que l'infection surajoutée restera tant que la vascularisation sera défectueuse, il paraît logique de vouloir revasculariser les tissus, ce d'autant que le remodelage osseux se fera dans de meilleures conditions. Le lambeau micro-anastomosé permet donc de transplanter un tissu vascularisé capable de remodeler sans être dépendant des conditions locales de vascularisation.

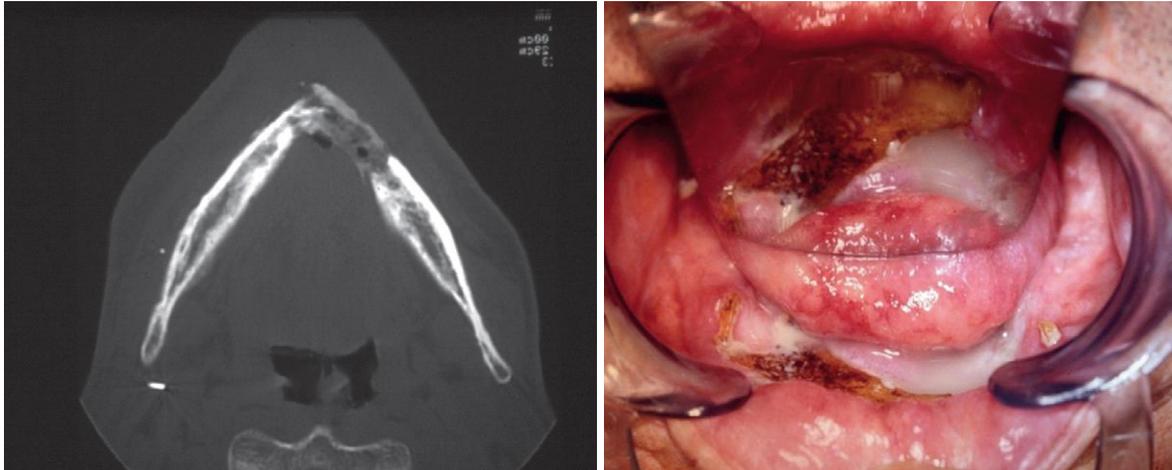


Figure 8 : Ostéoradionécrose stade IVb. Avec fistule (image à droite) et fracture :(coupe tomodensitométrique).



Figure 9: Ostéoradionécrose stade IIIa : lyse mandibulaire bilatérale avec exposition osseuse

5- Atteinte Oculaire

❖ LE CRISTALLIN:

- Le rayonnement ionisant est un stimulus qui entraîne la multiplication des cellules germinales situées au niveau de la partie antérieure pré-équatoriale du cristallin. Elles se divisent alors et migrent en arrière pour former une opacité capsulaire
- Il existe une corrélation entre le pourcentage de cristallin irradié et l'incidence des cataractes.
- Si la dose augmente, la sévérité des cataractes augmente, et le temps de latence diminue.
- Elle se développe en général entre 1 et 3 ans après l'irradiation.
- Leur apparition s'observe si la dose dépasse 11 à 12 Gy en irradiation fractionnée.
- Dose de tolérance maximale de 15 Gy sur l'ensemble du cristallin, et chez l'enfant 13 Gy.

❖ RETINE

- Les lésions radio-induites de la rétine sont dues à une occlusion vasculaire.
- Deux grands types de rétinopathies : l'une ischémique et proliférative.
- On observe des hémorragies rétinienne, des exsudats, des aires floconneuses ischémiques, une néovascularisation, des microanévrismes..
- Elles surviennent dans des extrêmes de 1 à 8 ans après la fin de la radiothérapie externe, avec une moyenne de 2,5 ans.
- Les premiers symptômes sont une baisse de l'acuité visuelle de survenue progressive.
- On peut observer une douleur oculaire due à un glaucome néovasculaire ou une baisse brutale de l'acuité visuelle en rapport avec une hémorragie rétinienne
- À l'extrême, on peut observer la perte du globe oculaire par énucléation secondaire à un glaucome néovasculaire hyperalgique. L'amélioration spontanée ne survient que dans moins de 5 % des cas.
- Le traitement de la maculopathie ischémique : Photocoagulation par laser, bon résultat dans 50 % des cas.
- Rétinopathie proliférante : la photocoagulation panrétinienne des territoires atteints.
- On conseille de retenir pour la rétine une dose de moins de 45 Gy dans 50 % de la rétine, à raison de 1,8 Gy par fraction (en l'absence de facteurs de risque associés).

THORAX

A- REACTIONS AIGUES

1- OESOPHAGITE RADIQUE AIGUE

L'oesophagite radique aiguë désigne l'ensemble des manifestations oesophagiennes apparaissant dans les 90 jours suivant le début de la radiothérapie. Les symptômes cliniques sont dominés par la dysphagie et l'odynophagie.

L'oesophagite est fréquente au cours de la radiothérapie thoracique, notamment pour cancer pulmonaire ou oesophagien. Les autres localisations tumorales thoraciques (cancer du sein et lymphome hodgkinien) sont peu concernées du fait de doses oesophagiennes plus faibles, des techniques utilisées (par exemple, faisceaux tangentiels épargnant l'oesophage dans le cas des tumeurs du sein) et de l'absence de chimiothérapie concomitante. Pour les cancers de l'oesophage, la dysphagie initiale est très fréquente (jusqu'à 80 % des patients), gênant l'interprétation des symptômes survenant en cours de radiothérapie.

Chez les patients traités pour cancer bronchique (quel que soit le type histologique), qu'il s'agisse d'une radiothérapie exclusive ou d'une chimioradiothérapie, l'incidence de l'oesophagite radique est de l'ordre de 40 % tous grades confondus en cas de traitement concomitant à base de sels de platine et de 18 % pour les effets de grade 3 ou 4. Une oesophagite sévère peut conduire au report de la chimiothérapie, à une interruption de la radiothérapie, voire à un arrêt prématuré des traitements entraînant une perte de chance de contrôle tumoral. Le diagnostic et la prise en charge de l'oesophagite aiguë constituent donc des enjeux importants.

Endoscopie: Mucite, ulcérations et rarement une **perforation** de l'oesophage ou des saignements. La régénération commence, habituellement dans les 3 semaines suivant la fin de RT.

1-1) Classification

Classification des oesophagites radiques selon la Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) version 4.03.

Grade 1 : Asymptomatique, intervention médicale non indiquée

Grade 2 : Symptomatique ; difficulté à la déglutition/alimentation; indication de compléments alimentaires

Grade 3 : Difficulté majeure à la déglutition/alimentation; indication de sonde nasogastrique, nutrition parentérale totale ou hospitalisation

Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; indication d'intervention chirurgicale urgente

Grade 5 : Décès

1-2) Facteurs de risque cliniques

En analyse uni- ou multifactorielle, le risque d'apparition d'une oesophagite augmente avec l'âge, le sexe féminin, un indice de performance initial bas, un indice de masse corporelle préthérapeutique bas, la présence d'une dysphagie pré-thérapeutique, un stade tumoral ou ganglionnaire élevé, la dose délivrée, la radiothérapie accélérée hyperfractionnée, une chimiothérapie, notamment concomitante, et la réponse (partielle ou complète) au traitement.

1-3) Prise en charge

➤ Considérations dosimétriques

La situation anatomique de l'œsophage, à proximité de tumeurs primitives bronchiques centrales ou d'adénopathies médiastinales, implique son inclusion totale ou partielle dans le volume cible prévisionnel. L'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommande de limiter à 9,5cm la longueur d'œsophage recevant de façon circonférentielle une dose totale supérieure à 45 Gy, et de réduire le volume d'œsophage recevant plus de 50 à 55Gy en étalement/fractionnement classique. Selon le guide de radiothérapie des tumeurs de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), la longueur d'œsophage recevant plus de 40 Gy ne doit pas dépasser 15cm et le volume de l'œsophage recevant au moins 50 Gy doit être inférieur à 35 % du volume œsophagien total.

➤ **Mesures hygiéno-diététiques :**

- Modification du régime alimentaire (purée ou aliments mous, soupes): pour maintenir un apport calorique suffisant.
- Repas plus fréquents et plus petits.
- Eviter les aliments très chauds ou très froids.
- Eviter le tabac, l'alcool, le café, les aliments épicés, gras, acides ou chips, biscuits.

➤ **Radioprotecteurs de l'œsophage :**

Le sucralfate, agent topique antiulcéreux, fut l'une des premières molécules utilisées dans le cadre de la prévention de l'oesophagite radique.

L'amifostine (WR-1035) est un thiophosphate organique administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée. La neutralisation des radicaux libres après exposition aux rayonnements ionisants ou à certains agents cytotoxiques limite les dommages à l'ADN et bloque la régulation des signaux inflammatoires. L'European Society of Medical Oncology (ESMO) (et le Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology [MASCC/ISOO]) ont émis une recommandation de niveau III (niveau de preuve C) pour l'utilisation de l'amifostine dans le cadre des chimioradiothérapies concomitantes pour les carcinomes bronchiques non à petites cellules

Les traitements médicamenteux visent au soulagement des symptômes :

- Des agents pro-kinétiques (métoclopramide) et des inhibiteurs de la pompe à proton sont habituellement prescrits, notamment en cas de reflux gastro-oesophagien associé.
- Des anesthésiques topiques (xylocaïne) peuvent améliorer l'odynophagie, mais leur utilisation est limitée par le risque de fausses routes.
- La prescription d'antalgiques, adaptée selon les paliers de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est impérative.

- Le traitement de toute infection à Candida surrajoutée
- La déshydratation et la dénutrition peuvent justifier la pose d'une sonde nasogastrique ou d'une sonde de gastrostomie avant le début de la radiothérapie chez les patients fragiles ou lorsque la durée prévisible de dysphagie est supérieure à six semaines.
- Les complications de grade 4 relèvent d'une prise en charge instrumentale, endoscopique, voire chirurgicale. Les sténoses sont traitées par dilatation endoscopique en première intention et par stents en cas d'échec.

2- PERICARDITE RADIO-INDUITE

Lors du traitement des cancers du sein, du poumon, de l'oesophage, des lymphomes ou des tumeurs thymiques, la radio- thérapie entraîne une irradiation des tissus cardiaques à des niveaux de dose variables selon les indications et les techniques.

Les péricardites aiguës, avec douleur thoracique, fièvre et parfois anomalies du segment ST à l'électrocardiogramme, sont le plus souvent spontanément résolutive mais nécessitent parfois repos et corticothérapie.

Dans 20 % des cas, l'évolution se fait vers une péricardite chronique, constrictive ou non, pour 1 à 5 % des cancers bronchiques ou mammaires et 5 à 10 % des maladies de Hodgkin médiastinales. Une péricardite chronique est suspectée devant une douleur thoracique avec dyspnée, des formes graves de tamponnade ayant été décrites. Le traitement repose sur un drainage péricardique voire une péricardectomie associée au traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque.

3- PNEUMOPATHIE RADIQUE

- Apparaît 2 à 3 mois après la RT, souvent asymptomatique
- Clinique : dyspnée, toux sèche
- Dans les formes les plus graves: SDRA (risque de survenue est de 10% environ après une irradiation thoracique à la dose de 40 Gy).

B- REACTIONS TARDIVES

1- DYSPHAGIE CHRONIQUE :

1-1) Physiopathologie.

L'ensemble des modifications post-radiques des structures impliquées dans la déglutition est encore pas mal compris. De plus, la xérostomie peut venir aggraver la dysphagie.

➤ **Modifications fonctionnelles après radiothérapie :**

L'analyse en vidéoscopie du processus de déglutition après radiothérapie retrouve:

- Une diminution du péristaltisme pharyngien et défaut de synchronisation entre les contractions pharyngiennes, l'ouverture de l'oesophage supérieur et la fermeture du larynx.
- Une diminution ou un défaut de la bascule postérieure de la base de langue contre le mur pharyngé postérieur ;
- Une fermeture incomplète et/ou retardée du larynx avec diminution de son abduction lors de la déglutition ;
- Une diminution de l'ascension de l'os hyoïde et du larynx et diminution de la bascule de l'épiglotte ;
- et un retard à l'ouverture du sphincter supérieur de l'oesophage.

Toutes ces anomalies sont responsables d'une dysphagie, d'un risque de fausses routes et/ou d'un résidu de bolus alimentaire dans l'oropharynx, les vallécules et l'hypopharynx après la fin de la phase de déglutition qui est susceptible d'être secondairement inhalé. De plus, après une radiothérapie, le réflexe de toux est souvent déficient, voire inexistant.

➤ **Modifications histologiques après radiothérapie :**

Les lésions radio-induites répondent schématiquement à deux grands processus physiopathologiques qui touchent tous les tissus : l'inflammation (et l'oedème qu'elle entraîne) et la fibrose. S'ajoutent également des altérations microvasculaires, des atrophies des myofilaments et des vaisseaux, et des dépôts de collagène.

1-2) Conséquences de la dysphagie post-radique

➤ **Conséquences sur la qualité de vie**

La dysphagie après radiothérapie est à l'origine d'une modification du type d'alimentation et d'un allongement du temps de repas, ce qui participe à l'anorexie et à la dénutrition latente post-traitement. L'alimentation étant une activité sociale essentielle, les troubles alimentaires peuvent entraîner un véritable isolement du patient, facteur supplémentaire de dégradation de la qualité de vie.

➤ **Pneumopathie d'inhalation**

La fréquence des inhalations après radiochimiothérapie est estimée entre 40 et 80 % dans les études récentes évaluant les troubles de déglutition par vidéoscopie. Ces fausses routes peuvent conduire à une pneumopathie d'inhalation qui est une cause de morbidité, voire de mortalité importante chez ces patients. Par ailleurs, la pose d'une sonde d'alimentation entérale diminue le risque de fausses routes et d'inhalations mais ne le fait pas disparaître.

1-3) Comment réduire le risque de dysphagie post-radiothérapie ?

Par l'utilisation des **nouvelles techniques de radiothérapie externe** : IMRT, Arcthérapie, Tomothérapie..

Par **les contraintes de doses** utilisées dans le TPS.

De nombreuses études ont recherché une corrélation entre la dose délivrée aux organes impliqués dans la déglutition et la diminution de cette fonction après la radiothérapie. Les résultats de ces différentes études sont assez concordants pour montrer une forte corrélation entre la dose reçue par les muscles constricteurs du pharynx, le larynx et l'oesophage et les troubles de la déglutition.

Ainsi, l'utilisation des recommandations de dose à ne pas dépasser pour les organes impliqués dans la déglutition permet de diminuer le risque de dysphagie, en fonction de la localisation tumorale, le but n'étant pas de dégrader la couverture tumorale.

Par l'évaluation pour prévenir les conséquences

Il convient de proposer un conseil diététique personnalisé lors d'une radiothérapie exclusive ou d'une radiochimiothérapie ainsi qu'un suivi à moyen terme.

La gastrostomie d'alimentation reste recommandée en cas de dénutrition. Chez un patient non dénutri, la gastrostomie peut être proposée cas d'irradiation de la sphère oro-pharyngée. Chez un patient non dénutri et sans irradiation de la sphère oro-pharyngée, des compléments nutritionnels oraux peuvent être envisagés alors qu'une sonde nasogastrique sera recommandée si les apports oraux sont insuffisants.

Lors des suivis des patients en rémission, il est important d'évaluer la dysphagie pour mettre en place des moyens d'alimentation adaptés et une rééducation en fonction de la gravité de la dysphagie.

Par la rééducation fonctionnelle

En fonction du degré de dysphagie, une alimentation adaptée et une rééducation fonctionnelle peuvent être proposées. De nombreux exercices de déglutition pour les patients traités par radiothérapie ont été décrits.

1-4) Prise en charge : *La rééducation spécifique*

Parallèlement aux mesures hygiéno-diététiques, une rééducation spécifique analytique est proposée.

D'une part, les exercices analytiques auront pour objectif le renforcement musculaire par le travail pratique analytique. Il est effectué en dehors des repas et a pour objectif l'amélioration du contrôle moteur des organes liés à la déglutition en perfectionnant le tonus et la précision des muscles effecteurs de la déglutition. En fonction des déficiences motrices du patient mises en évidence par le bilan, ils cibleront la musculature des lèvres, de la langue, des joues, du voile du palais et du larynx.

Ce travail est mis en œuvre à partir de la reproduction de mouvements volontaires linguo-bucco-faciaux associés à un contrôle au miroir, à partir de consignes verbales sur imitation.

L'augmentation de la force musculaire est améliorée par un travail des muscles concernés contre résistance, le thérapeute s'assurant d'une part des possibilités de maintien de cette pression antagoniste dans la durée, d'autre part des possibilités d'enchaînement et de coordination des mouvements musculaires volontaires.

Les structures non-accessibles que sont le voile du palais, le pharynx et le larynx sont également travaillées dans la rééducation analytique par le biais d'exercices d'articulation ou de travail vocal. La sensibilité et la somatognosie sont travaillées afin d'augmenter ou de diminuer la sensibilité des zones stimulées soit tactilement soit par des stimulations thermoalgiques (PUECH, 2011). Ce travail a pour objectif de perfectionner la prise d'informations nécessaire à la modulation du réflexe de déglutition.

D'autre part, la rééducation de la dysphagie comprend le travail respiratoire et vocal, l'amélioration de ces fonctions impactant les possibilités de déglutition.

2- TOXICITE CARDIAQUE :

➤ **Plusieurs «organes» à risque:**

- Myocarde (architecture en parallèle)
- Artères coronaires (architecture en série)
- Péricarde (architecture en parallèle)
- Valves (architecture en série)

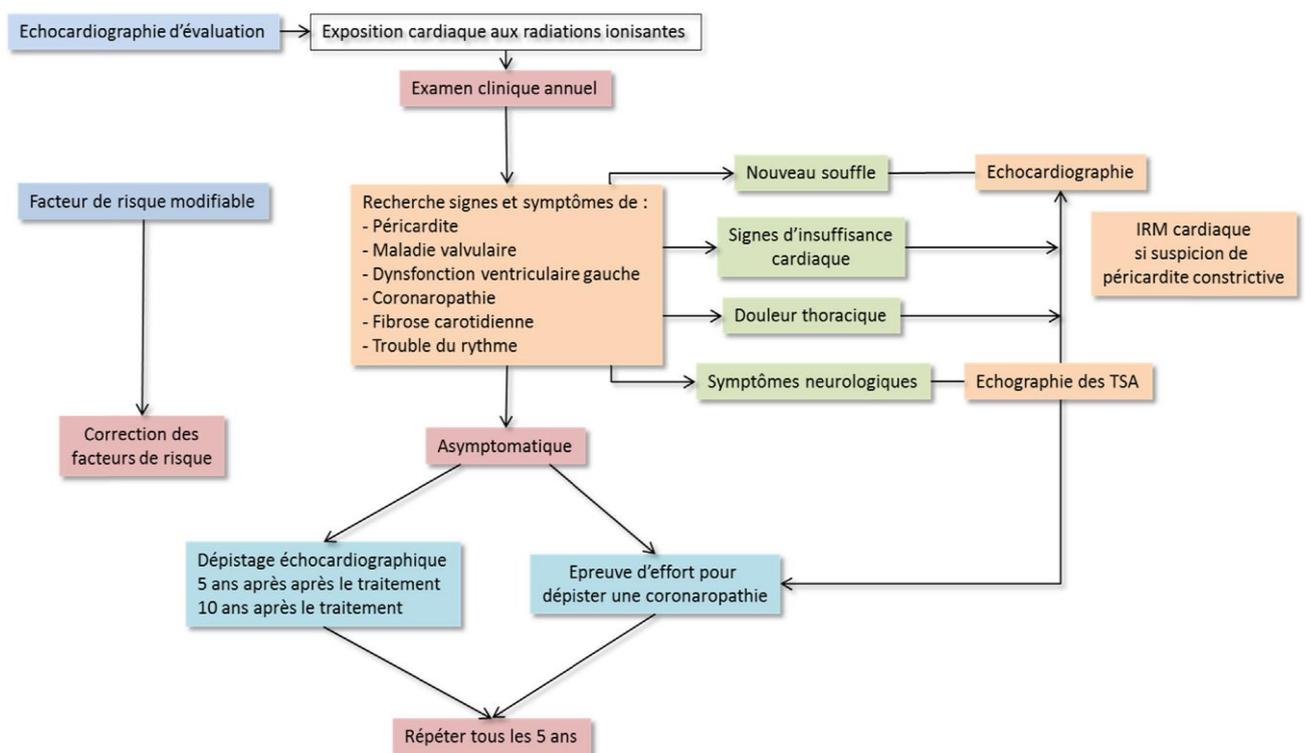
➤ **Plusieurs conséquences**

- Théoriquement... plusieurs contraintes de dose
- Myocarde:
 - Myocardiopathie restrictive • Insuffisance diastolique • Troubles du rythme
- Péricarde:
 - Péricardite aigue d'évolution favorable 8/10

- Péricardite tardive: la 1e année
- Evolution favorable en 2 ans et asymptomatiques
- Coronaires:
 - Organe en série par excellence
 - Toxicité 2 à 25 ans plus tard !
 - Rarement problématique dans le cancer bronchique
 - Dose toxique inconnue
 - Epargner IVA distale et coronaire droite proximal.
- **Signes cliniques:**
 - Par atteinte directe des cellules endothéliales, atteinte stromale
 - Atteinte coronarienne: Silencieuse, angor, dyspnée, mort subite
 - Péricardite: silencieuse, dyspnée, cyanose, œdème périphérique
 - Cardiomyopathie, dyspnée, palpitations, œdème MI, hépatomégalie
 - Atteinte valvulaire: faiblesse, toux, dyspnée. Elle est due à la fibrose post radique.
- **Dose/Temps/Volume:**
 - Dose inf. 40 Gy pour moins de 25% du cœur, 30 Gy pour un volume plus important.
 - Tolérance dose-volume est diminué si anthracyclines associées
- **Chimiothérapie:** Anthracyclines dose doit être inf. à 500 mg/m², 1Gy équivalent à 10mg/m² de doxorubicine.
- **Imagerie:** radio thoracique, écho-cœur, ECG
- **Histopathologie:** atteinte interstitielle et vasculaire, myocytes d'aspect normal.

- **Traitement:** Mesures préventives, péricardiocentèse... Le traitement des troubles cardiaques post radiques ne diffère pas de celui des lésions dues aux autres causes classiques (athérome...) d'où l'intérêt d'un suivi cardio-vasculaire spécialisé.

Les patients irradiés au niveau du thorax peuvent présenter d'autres perturbations cardiaques notamment les troubles du rythme et de conduction, les myocardites... Le délai d'apparition de ces lésions reste très long (après des dizaines d'années). La présentation clinique et la prise en charge thérapeutique sont similaires aux autres lésions non radio-induites.



3- TOXICITE PULMONAIRE :

- **Incidence:** Elevée autour de 10 à 15 % après irradiation thoracique.
- **Délai de survenue** après RTE : 6 à 12 mois : complication tardive = Fibrose post radique définitive pouvant évoluer jusqu'à 2 ans après RTE
- **Altération en 3 phases**
 - Phase exsudative : Délai: < 30 jours après RTE

- Phase de pneumonie : Délai: 1 à 3 mois après irradiation
- Phase de réparation dite chronique : Délai: > 3 mois
- **Aspects scannographiques classiques :**
 - A la phase précoce: _Opacités en verre dépoli
 - Consolidation
 - A la phase tardive: - Bronchectasie de traction
 - Perte de volume
 - Syndrome de condensation
 - Fibrose cicatricielle très rétractile
- **Dose:** Dose moyenne < 10-20 Gy. V20< 30%. V30<15%
- **Chimiothérapie associée :** ActinomycineD, doxorubicine, bleomycine, busulfan, cyclophosphamide, interferon alpha
- **Imagerie:** pneumonie au niveau du champ d'irradiation (décrite en dehors du champ d'irradiation)
- **Examens complémentaires:** Diminution de la FR à la 16ème semaine, marqueurs prédictifs: surfactant, interleukine6, IL10, TGF beta.
- **Diagnostic différentiel:** récurrence, métastases, infiltration lymphangitique, infections secondaires.
- **Examen histopathologique:** si suspicion de récurrence
- **Traitement:** corticothérapie, pentoxifylline, tocopherol.

ABDOMEN

A- REACTIONS AIGUES

1- **GASTRITE RADIQUE** : Nausées et Vomissements.

L'impact émétique de la radiothérapie est peu pris en compte. L'irradiation corporelle totale et de la partie digestive haute est considérée comme à haut risque émétique. Des études sont en cours afin de définir plus précisément ce risque. Lors d'une chimiothérapie concomitante, il convient de considérer le risque en fonction de celui engendré par la chimiothérapie (par exemple en cas de chimiothérapie concomitante avec du cisplatine, le patient sera dans une situation à haut risque de vomir).

Le pouvoir émétisant de la radiothérapie varie selon la région irradiée, le volume cible et la dose administrée par fraction. Ce risque est ainsi très faible pour l'irradiation d'une métastase osseuse au niveau du rachis ou d'un membre, mais il s'avère très important en cas d'irradiation totoencéphalique (environ 50 % des patients).

Les autres signes cliniques de la gastrite aigue sont : Douleurs abdominales, dyspepsie, anorexie, malaise...

Les signes de la gastrite radique apparaissent 2 à 3 semaines suivant le début du traitement, et disparaissent généralement dans une à deux semaines suivant la fin de la RT.

L'ulcère aigu serait lié à une desquamation de la muqueuse. La nécrose vasculaire survient dans un deuxième temps, elle est responsable des perforations tardives.

➤ Prise en charge :

La prévention des nausées et vomissements induits par l'irradiation a été peu évaluée par des essais cliniques. **Les antagonistes des récepteurs à la sérotonine** sont recommandés en cas de risque élevé (irradiation de la partie supérieure de l'abdomen). L'administration d'un sétron (Ondansetron) avant chaque séance et dans les 24 heures après la fin de l'irradiation permet un contrôle des symptômes dans 60 à 97 % des cas. Si le risque est intermédiaire (irradiation pelvienne, irradiation hémicorporelle, irradiation cérébrospinale), le

métoclopramide peut être une alternative. Pour l'irradiation à faible risque émétogène, les antiémétiques préventifs ne sont pas indiqués de façon systématique.

Des règles hygiéno-diététiques doivent faire l'objet d'une information préalable aux traitements. Il s'agit de conseils simples et de bon sens, comme

- ✓ favoriser l'hydratation.
- ✓ Ingérer lentement.
- ✓ Fractionner l'alimentation en plusieurs repas (six à huit collations par jour) avec de faibles quantités de nourriture, en tentant d'encourager l'enrichissement calorique de l'alimentation.
- ✓ Eviter les odeurs en proposant des repas tièdes ou froids et des boissons ayant un goût.
- ✓ Maintenir une position assise pendant et après le repas pour favoriser la vidange gastrique.

➤ **Recommandations pour la dose de tolérance gastrique.**

- l'estomac a probablement une architecture en série ;
- les complications aiguës, nausée, vomissement surviennent précocement à des doses faibles ;
- l'estomac tolère s'il est irradié dans sa totalité 40 à 45Gy sans risque élevé de complications tardives graves ;
- il existe un seuil (35 Gy) au-delà duquel le risque d'ulcère augmente
- une dose maximale de 54Gy peut être administrée dans un volume réduit.

2- TOXICITE INTESTINALE AIGUE : Entérite radique

Elle est due à l'élimination des villosités intestinales conduisant à une diminution de la surface totale de l'épithélium puis à la formation d'ulcérations responsable d'un tableau clinique comportant des coliques, une diarrhée, des nausées, une dénutrition par malabsorption voire des troubles hydro électrolytiques.

La diarrhée radio-induite : apparaît souvent au cours de la 3eme semaine de traitement (20 à 70%), peut se voir dès une dose de 18 à 22 Gy en fractionnement conventionnel mais le

plus souvent après 40 Gy. Les symptômes disparaissent généralement: deux à six semaines après la fin de la RT

➤ **Prévention :**

L'utilisation prophylactique de divers agents médicaux n'a pas réussi à réduire l'incidence ou la gravité des entérites radiques.

La toxicité peut être atténuée en utilisant des techniques de RT qui minimisent le volume de l'intestin grêle inclus dans le champs d'irradiation (procubitus, vessie pleine).

➤ **Traitement :** Symptomatique

- Régime sans résidus
- Ralentisseurs du transit (lopéramide) , Antispasmodiques

➤ **Recommandations pour la dose de tolérance**

L'intestin grêle présente une architecture en parallèle. Les contraintes de dose doivent être prescrites sur l'ensemble de la cavité intestinale ou sur la cavité péritonéale.

Il existe une corrélation significative entre le volume d'intestin grêle irradié et la probabilité de toxicité aiguë, quelle que soit la dose délivrée.

L'analyse de la littérature recommande de prendre en compte comme contrainte le volume d'intestin grêle recevant 15Gy (seuil de 100 à 200 cm³) mais également 30 et 50Gy (seuils de 35 à 300cm³ en fonction de la dose considérée).

3- HEPATITE RADIQUE

La physiopathologie: n'est pas entièrement élucidée.

- Irradiation hépatique se manifeste par une **maladie veino-occlusive** avec thrombose veineuse centrale au niveau lobulaire. Il en résulte une congestion rétrograde et une hémorragie.
- Hépatite aiguë radio-induite: peut être **Fatale** et peut aussi évoluer vers une fibrose, cirrhose et une insuffisance hépatique.

- **Cliniquement:**
 - Asthénie, la prise pondérale, distension abdominale, et parfois douleur de l'HCD. 2 semaines à 4 mois après la fin de la RT.
 - À l'examen clinique: Une hépatomégalie **anictérique et une ascite**.
- **Biologiquement:** une élévation des enzymes hépatiques (PAL, transaminases) et de la bilirubine.

B- REACTIONS TARDIVES

1- TOXICITE GASTRIQUE

Si dose inférieure à 40-50 Gy, les ulcérations et perforations sont peu fréquentes ~5%. Elles sont absentes pour les doses au dessous de 45 Gy. A la dose de 50-60 Gy: le risque est de 10% à 5 mois.

- Variabilités selon le fractionnement:
 - Fr de 3.3 Gy risque de 42%
 - Fr de 2.5 Gy risque de 5%
- Pas d'augmentation de la toxicité avec l'ajout de chimiothérapie (5FU, doxorubicin, mitomycin c)

2- ENTEROPATHIES RADIQUES

La paroi de l'intestin devient épaisse, indurée, oedématiée, fibrosée, la lumière intestinale réduite, les anses fixées avec parfois des zones de nécrose.

❖ Diarrhée chronique :

Les principaux effets tardifs de l'irradiation de l'intestin grêle sont les diarrhées chroniques, dont les mécanismes sont incomplètement connus. La radiothérapie a un effet direct sur la mobilité de l'intestin grêle qui associé à l'altération muqueuse entraînerait une augmentation de la pullulation microbienne. D'autres mécanismes ont été mis en évidence comme une diminution de l'absorption des sels biliaires, de la vitamine B12 et du lactose.

Ces troubles apparaissent 2 à 30 mois après la fin de la radiothérapie et s'aggravent au cours du temps

Les autres effets décrits sont un syndrome de malabsorption avec stéatorrhée (par insuffisance pancréatique, malabsorption des sels biliaires et des acides gras), des douleurs abdominales à type de spasmes, une occlusion intestinale, des saignements et des fistules.

❖ **Obstruction intestinale**

5 à 13% des malades ont une obstruction intestinale à distance d'une irradiation préopératoire pour cancer du rectum

Sténose sigmoïdienne

- Complication rare du traitement de cancers de l'utérus ou de la prostate traités par radiothérapie externe et curiethérapie endocavitaire.
- Tableau de sigmoïdite évoluant vers la sténose.
- Exonérations fractionnées, douleurs abdominales, mucus et sang avec les selles doivent l'évoquer.
- Diagnostic radiologique et endoscopique.

❖ **Perforations, fistules**

- Il peut s'agir de fistules entéro-entérales ou extériorisées à travers la paroi abdominale, le vagin, associées à une occlusion chronique et une malabsorption.
- D'autres lésions sont fréquemment associées : cystite radique, sténose urétérale, nécrose osseuse pelvienne.

➤ **Facteurs favorisant l'entéropathie radique**

- Facteurs liés au patient : obésité, consommation tabagique, artériopathie, diabète, hypertension, maladie inflammatoire du grêle ou du colon ; antécédents de chirurgie abdominale, de péritonite
- Facteurs liés à la radiothérapie :
 - Dose > 45 Gy
 - Dose journalière > 2 Gy
 - La RTH postopératoire est plus toxique que la radiothérapie préopératoire.
 - L'adjonction de Fluorouracile à la radiothérapie augmente le risque de diarrhée aiguë mais n'a pas d'effet sur les toxicités tardives.

➤ **Prévention de l'entéropathie radique.**

- Rôle du chirurgien : éviter l'adhésion du grêle et son extension dans le pelvis : repéritonisation et coagulation soigneuse...
- Optimisation de la radiothérapie. Identification des organes à risque lors de la phase de préparation sur un scanner dédié. On dispose par ailleurs des seuils de tolérance en fonction des volumes de ces OAR pour un risque de toxicité de grade $3 \leq 5$ %.
- Mesures pour éloigner le grêle du pelvis en cours de traitement : traitement en réplétion vésicale, en procubitus avec éventuellement une table spéciale permettant une expansion abdominale hors de la table (belly-board).

➤ **Traitement :**

- La diarrhée motrice est améliorée par les ralentisseurs du transit : lopéramide (jusqu'à 6-8 gélules par jour), sirop de codéine.
- L'entéropathie cholérrhémique répond aux chélateurs des acides biliaires comme la cholestyramine (4g X 2 /j) ; le traitement prolongé peut majorer la malabsorption des vitamines liposolubles.
- Si une pullulation bactérienne est suspectée, traitement antibiotique (norfloxacine ou amoxicilline-acide clavulanique).
- Des cures courtes répétées ou antibiothérapie en continu souvent nécessaires.
- Traitement médical à visée étiologique : Corticothérapie, Oxygénothérapie hyperbare
- La dénutrition:
 - Supplémentation nutritionnelle par un enrichissement des repas ou des compléments nutritionnels oraux.
 - Une supplémentation en calcium, magnésium et vitamine D est souvent indiquée. L'absorption de la vitamine B12 est presque toujours perturbée dans l'ER chronique et justifie une supplémentation préventive par voie IM (une injection de 1000 gamma par mois).
 - Lorsque la dénutrition est sévère, mise en route d'une alimentation (entérale ou parentérale).
- Si sténose intestinale:

- Le traitement est surtout médical avec aspiration par la sonde naso-gastrique et Rééquilibration hydro-électrolytique
- Selon l'évolution clinique, stade et taille de la sténose: dilatation endoscopique, prothèse extractible, ou chirurgie
- La chirurgie : Difficile. Les anastomoses en tissu radique sont à risque et reconnaître le tissu radique est difficile à ventre ouvert.

3- TOXICITE HEPATIQUE

- **Signes cliniques:** Douleur abdominale, Ascite, hépatomégalie
- Survenue : 2 à 6 mois après radiothérapie.
- Dose/Temps/Volume: Tout le foie ne doit pas recevoir plus de 20 à 30Gy, le tiers à la moitié du foie ne doit pas dépasser 40 Gy
- Chimiothérapie: BCNU, methotrexate, CHOP, MOPP, doxorubicine, cyclophosphamide, etoposide,
- **Imagerie:** hépatomégalie si atteinte modérée à sévère.
- Biologie: Cytolyse modérée, PAL élevée, ictère rare, thrombopénie, TGF beta a une valeur prédictive de haut risque d'atteinte
- **Histopathologie:** maladie veino-occlusive centrale, congestion rétrograde, hémorragie, nécrose des hépatocytes avoisinantes.
- **Diagnostic différentiel:** métastases des ADP retro-péritoneales, metastases hépatiques, hépatite virale, sepsis intra-abdominal, infarctus interstitiel.
- **Traitement:** diurétiques, corticoïdes, anti-coagulants, antiémétique, transplantation hépatique.

4- TOXICITE RENALE

- **Présentation clinique:**

Le rein est l'organe le plus radiosensible du système uro-génital.

- La phase aiguë : Asymptomatique.
- La phase subaiguë : dyspnée d'effort, céphalées, vomissements, asthénie, anémie, hypertension, albuminurie, œdème papillaire, élévation de l'urée sanguine, anomalies urinaires (dépôts granulaires et hyalins, hématurie microscopique).
- La phase chronique: hypertension artérielle bénigne ou maligne suivant la sévérité

de l'atteinte rénale.

- Néphropathie radique chronique modérée : hypertension, secondaire à une encapsulation cicatricielle du rein (rein de Goldblatt), diagnostic 10 à 14 ans après le traitement.

➤ **Délai d'apparition:**

- Néphropathie chronique: de 12 à 18 mois, peut dépasser 10 ans. La toxicité rénale radio-induite est sous-estimée du fait de sa latence et de facteurs confondants comme la chimiothérapie et les facteurs propres au patient.

➤ **Temps/Dose/Volume:**

- En cas d'irradiation corporelle totale, la dose responsable de 5 % de toxicité est de 16 Gy réalisée en fractionnement classique avec un étalement sur deux semaines, enfant 12 à 14 Gy arrêt de développement à 20-30 Gy
- En cas d'irradiation partielle rénale : V20Gy doit être inférieur à 32 % du volume du parenchyme rénal total.

- Chimiothérapie et traitements associés: radio sensibilisants : BCNU, cisplatine, actinomycine D

➤ **Bilan biologique:**

- Une élévation de l'urée sanguine et de la créatinine après 6 mois
- Les analyses d'urines : une hématurie microscopique, une protéinurie ou un sédiment urinaire augmenté
- L'élévation de la bêta 2-microglobuline sanguine est bien corrélée avec la dégradation de la clairance de la créatinine, ainsi qu'avec l'élévation plus tardive de l'urée.

- **Histopathologie:** Atteinte glomérulaire, dégénérescence tubulaire

➤ **Traitement:**

Diminution de la filtration glomérulaire par repos au lit, régime hypo-protidique, restriction hydro-sodée, correction de l'anémie, dialyse et transplantation rénale, decadron, aspirine, IEC, oxygénothérapie hyperbare, chirurgie par néphrectomie si sténose artérielle.

PELVIS

A- REACTIONS PRECOCES

1- RECTITE RADIQUE

La rectite radique est un effet secondaire fréquent pouvant entraîner une altération importante de la qualité de vie des patients.

➤ **Cliniquement :**

La rectite radique aiguë se caractérise par de multiples signes cliniques qui sont, par ordre de fréquence, une accélération du transit, une incontinence fécale, des rectorragies, des ténésmes et des faux besoins. Des signes cliniques d'atteintes anales comme des douleurs ou des crises hémorroïdaires y sont souvent associés.

Plusieurs éléments liés au patient ou au traitement prédisposent à la survenue de rectite radique. Parmi les éléments liés au patient, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn) représentent une contre-indication à la réalisation d'une radiothérapie pelvienne lorsqu'elles sont en phase active en raison d'une majoration nette du risque de survenue de rectite aiguë.

➤ **Endoscopie digestive :**

Lésions sous forme d'une inflammation, d'un oedème ou d'une ulcération. Jusqu'à trois patients sur quatre souffrent d'une rectite radique aiguë tous degrés confondus. Un arrêt temporaire du traitement est nécessaire chez 5 à 15 % des patients.

La toxicité sévère est rare (moins de 5 % des cas) et la symptomatologie régresse en général dans les quatre semaines suivant la fin de la radiothérapie.

➤ **Evolution**

L'apparition d'une rectite radique aiguë représente un facteur de risque indépendant de développer ultérieurement une rectite radique chronique, selon un mécanisme de

consequential late effects, traduisant des lésions aiguës insuffisamment réparées pouvant entraîner des dommages chroniques. Ainsi, un patient souffrant d'une incontinence rectale en phase aiguë a quatre à cinq fois plus de risques de souffrir d'une incontinence rectale chronique.

➤ **Prévention** :

Pour éloigner le rectum de la zone irradiée, il a été proposé:

- Injecter l'acide hyaluronique par voie transpérinéale dans la partie antérieure du mésorectum pour réduire la dose délivrée au rectum.
- Utilisation de ballon endorectal lors de chaque séance de RT pour réduire l'irradiation du rectum et notamment de la paroi postérieure
- L'éducation du patient pour suivre un régime alimentaire : pour avoir un rectum vide (pour réduire les doses délivrées à la paroi antérieure): reste un élément essentiel.

➤ **Traitement**

- Une abstention : en cas de saignements rares et sans retentissement hématologique.
- Traitements médicamenteux
 - Topiques locaux (anti-inflammatoire): comme l'hydrocortisone en mousse (Colofoam®) seul ou associé au sucralfate ou des dérivés salicylés, cependant, l'efficacité est difficile à prouver avec des résultats discordants entre les essais
 - Des injections locales de formol: ont aussi montré une bonne efficacité.

2- CYSTITES RADIQUES.

➤ **Symptomatologie clinique** =cystite amicrobienne :

- Pollakiurie
- brûlures mictionnelles,
- parfois dysurie,
- rarement hématurie.

Ces signes surviennent à partir d'une dose de 20 à 30 Gy et disparaissent rapidement à la fin d'irradiation.

Les effets de la radiothérapie sur la vessie urinaire sont comparables à ceux que nous pouvons observer sur d'autres viscères. Il existe tout d'abord une inflammation de la muqueuse vésicale qui apparaît oedémateuse, érythémateuse avec un arrêt de la régénération urothéliale (se traduisant par une desquamation et effraction muqueuse en quatre à six semaines)

➤ **Traitement:**

- Antalgiques
- anticholinérgiques(Ditropan): si pollakiurie et impériosité mictionnelle.
- sonde urinaire à double courant si hématurie macroscopique.

3- ANNITE RADIQUE

➤ **Clinique:**

Oedème et une friabilité de la muqueuse, qui peut évoluer vers une desquamation ou une ulcération, exacerbés par la diarrhée due à une entérite ou une réctite associées.

➤ **Traitement :**

- Soins cutanés, des mesures hygiéno-diététiques, des analgésiques, et des corticostéroïdes topiques.
- Résolution des symptômes : en quelques semaines après la fin du traitement. Cependant, les interruptions thérapeutiques peuvent être nécessaires si la toxicité est sévère.

B- REACTIONS TARDIVES

1- TOXICITE RECTALE CHRONIQUE.

➤ **Clinique et endoscopie**

La rectite radique chronique, qui survient en général entre six mois et deux ans après la radiothérapie, se traduit cliniquement par des rectorragies dans un quart des cas (avec en moyenne moins d'un épisode par semaine), des douleurs lors de la défécation et des troubles de la continence associés parfois à des faux besoins et des ténésmes.

On estime la fréquence de la rectite radique chronique de grade 2 à un patient sur deux et celle de grade 3 à moins de 5 %. La rectite radique chronique bénéficie souvent d'une exploration endoscopique mettant en évidence des lésions à type de télangiectasies, micro-ulcérations.

Cette toxicité rectale chronique s'intègre parfois plus largement dans le cadre d'un « syndrome du pelvis irradié » comprenant une atteinte des fonctions vésicales, intestinales, génitales et cutanéomuqueuses. La prévalence de ce syndrome semble sous-estimée et certains auteurs considèrent que l'incidence d'une atteinte intestinale chronique séquellaire de l'irradiation dépasse celles des maladies inflammatoires « classiques » de l'intestin.

➤ **Prévention** :

Afin de prévenir la survenue de toxicité rectale, les paramètres techniques de la radiothérapie peuvent être optimisés. Ainsi, la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) permet de réduire la dose délivrée au rectum en comparaison avec la radiothérapie conformationnelle, ce qui réduit l'incidence de rectite radique chronique, à condition de respecter un contrôle strict de la qualité de la RCMI.

Pour une qualité optimale de la radiothérapie, la délivrance du traitement nécessite une reproductibilité de positionnement. La radiothérapie guidée par l'image (ou image-guided radiotherapy [IGRT]) s'est développée pour assurer un repositionnement parfait.

Des méthodes ont été proposées pour éloigner le rectum de la zone irradiée (*voir plus haut : chapitre de la rectite radique aigue*) en réduisant ainsi le risque de survenue de rectite radique chronique.

L'éducation du patient est aussi un élément important de la prise en charge prophylactique de la toxicité rectale. Un rectum distendu expose à une moindre toxicité rectale, mais expose à plus fort taux de rechutes. Il est ainsi recommandé de réaliser une radiothérapie prostatique avec le rectum le plus vide possible de façon à réduire les variations de doses délivrées à la paroi antérieure au contact de la prostate.

➤ **Traitement**

En dehors de la chirurgie réservée aux formes sévères de rectite radique, plusieurs traitements médicamenteux en topiques locaux ont été évalués pour réduire les symptômes de la rectite radique, comme l'hydrocortisone en mousse (Colofoam®) seul ou associé au sucralfate ou des dérivés salicylés et acides gras à chaînes courtes.

Les traitements endoscopiques occupent une place de choix, que ce soit par photocoagulation au laser YAG qui expose à de nombreux effets secondaires possibles (douleurs abdominales, fistule. . .), ou au laser argon qui présente des propriétés physiques permettant une sécurité plus accrue par une capacité de pénétration plus faible avec une efficacité (réduction de la fréquence ou de l'intensité des rectorragies) dans 80 % des cas.

Le traitement de référence des formes sévères de rectite radique chronique demeure l'oxygénothérapie hyperbare, avec une efficacité survenant dans plus de 75 % des cas. Les indications thérapeutiques dépendent de la sévérité de l'atteinte. Une abstention est recommandée en cas de saignements rares et sans retentissement hématologique. Pour des degrés de sévérité croissants, on proposera des traitements par topiques locaux, puis des gestes endoscopiques, et enfin une oxygénothérapie hyperbare. La chirurgie constitue le traitement en dernier recours, réservée aux formes graves de toxicité rectale chronique telles que celle observée en cas d'accident d'irradiation.

2- TOXICITE VESICALE

- Cystite radique: toutes les lésions de la simple réaction inflammatoire à la rétraction vésicale
- La fréquence moyenne des lésions vésicales après radiothérapie a nettement diminué et est de l'ordre de 5 à 10% à l'exclusion des irradiations vésicales pures pour tumeur de la vessie.
- Les manifestations tardives surviennent dans un délai minimum de 3 mois après la fin de l'irradiation, le délai moyen de survenue de ces complications est de 2 ans.
- Les lésions tardives vésicales ne sont pas forcément précédées de réactions précoces

- Le tableau classique: hématuries récidivantes, caillottage vésical avec rétention d'urine.
- Eliminer deux diagnostics: l'infection urinaire (par la réalisation d'un ECBU) et une récurrence de la tumeur initiale : examen endoscopique.
- Mécanisme: destruction et modification histologique en 3 temps:

Arrêt de la régénération urothéliale

Atteinte artério-capillaire sous-muqueuse

Atrophie urothéliale et néo-vascularisation

Stade ultime : rétraction vésicale

➤ **La cystoscopie:**

Muqueuse vésicale pâle, dépolie, parsemée de télangiectasies, ulcérations torpides à bords nets, recherche d'une éventuelle tumeur de novo responsable des saignements. En cas de doute diagnostic : réaliser des biopsies prudentes superficielles (au risque de favoriser une hémorragie voire une fistule)

➤ **Classification le RTOG/EORTC :**

- Grade 0: Pas de symptomatologie
- Grade 1: Atrophie épithéliale légère. Télangiectasie mineure (hématurie microscopique)
- Grade 2: Pollakiurie modérée. Télangiectasie généralisée. Hématurie macroscopique intermittente.
- Grade 3: Pollakiurie sévère et dysurie. Télangiectasie généralisée sévère (souvent avec des pétéchie). Hématurie fréquente. Réduction de la capacité vésicale < 150 cc.
- Grade 4: Nécrose. Vessie rétractée (capacité < 100 cc). Cystite hémorragique sévère.
- Grade 5: Décès directement en relation aux effets secondaires de la radiothérapie.

➤ **Traitement**

- TTT symptomatique : stopper ou diminuer les épisodes hématuriques
- TTT symptomatique sur les signes irritatifs vésicaux : anti-cholinergique pour la pollakiurie, alpha-bloquant pour la dysurie, antalgique contre la douleur.
- Si infection urinaire : traitement ATB.
- Un traitement par Exacyl® pour diminuer les saignements.
- Lavages vésicaux si hématurie mineure
- En cas d'hématurie active difficilement contrôlable par des lavages: une cystoscopie pour décaillotage; permet de localiser l'origine des saignements et d'en faire une électrocoagulation.
- Instillations vésicales réalisées après une cystoscopie et éventuellement sous anesthésie, vérifier l'absence de reflux vésico-urétéral par une cystographie rétrograde, au risque d'entraîner des lésions pyélourétérale: (Formol, Nitrate d'Argent, Alun)
- Oxygénothérapie hyperbare pour les cystites radiques de grade 3 ou 4, et aux patients résistants aux traitements usuels (symptomatique, irrigation ou instillation).
- Embolisation artérielle : En cas d'hémorragies incoercibles.
- Dans ces cas compliqués : Cystectomie d'hémostase avec une dérivation urinaire afin de préserver l'avenir du haut appareil et de stopper les hémorragies. C'est un traitement de dernier recours.

3- FISTULES VESICALES

Il s'agit d'un phénomène rare (incidence inférieure à 2 %). L'ischémie vésicale induite par la radiothérapie est à l'origine de fistules pouvant toucher le vagin, l'intestin grêle ou le rectum. Les plus fréquentes sont les fistules vésicovaginales.

Elles surviennent généralement dans les deux années qui suivent l'irradiation qui est prescrite pour traiter principalement les cancers gynécologiques. Les fistules survenant au-delà de ce délai doivent faire suspecter une récurrence tumorale.

Le pronostic est mauvais et dépend de l'importance de la fistule et de la qualité des tissus périfistuleux.

➤ **Signes cliniques**

L'infection urinaire, l'hématurie, la pneumaturie, un écoulement vaginal persistant sont les signes cliniques les plus fréquents.

L'examen physique souvent difficile comprend tout d'abord un examen gynécologique avec des valves ou à l'aide d'un spéculum transparent. Il est nécessaire d'évaluer la face antérieure du vagin. L'injection de bleu de méthylène dans la vessie aide à visualiser la fistule.

La cystoscopie permet d'apprécier les rapports de la fistule avec le trigone ou les uretères.

➤ **Traitement** : Excision de la fistule avec interposition de tissu sain.

En cas d'échec, la dérivation urétérocutanée transiléale selon la technique de Bricker est parfois une solution thérapeutique définitive.

4- DYSFONCTION ERECTILE

L'incidence de la dysfonction érectile varie dans la littérature entre 30 et 61%. Cette dysfonction évolue plutôt dans les deux premières années après radiothérapie mais ne semble plus être significative après trois ans.

Le mécanisme implique une endartérite des vaisseaux péniens (artères pudendales internes et pudendales accessoires) et la fibrose de la partie proximale des corps caverneux dès 16 Gy (neuropathie radique).

Les traitements proposés comprennent les inhibiteurs de la phosphodiésterase 1 (sildénafil, tadalafil, vardénafil, avanafil), les injections intracaverneuses de prostaglandine E1, le vacuum ou encore la pose de prothèse pénienne. Ils sont efficaces, en particulier si la fonction érectile était normale avant irradiation.

CANCERS SECONDAIRES

- Les seconds cancers (ou cancers radio-induits) après rémission d'un premier cancer peuvent être:
 - Spontanés (les plus fréquents)
 - Favorisés par des facteurs communs au premier cancer: génétiques (sein, colorectal, rétine...), environnementaux (alcool et tabac, exposition UV, HPV...)
- Favorisés par les traitements du premier cancer :
 - Chimiothérapie: leucémie avec alkylants, étoposide,
 - Hormonothérapie: endomètre,
 - Radiothérapie
- Tumeurs radio-induites Critères de Cahan 1948 :
 - Tumeur située dans le champ d'irradiation
 - Histologie différente de la lésion initiale
 - Délai d'apparition >5 ans
- Mais ces critères sont maintenant considérés comme trop limitatifs
- La sensibilité à l'irradiation est très différente selon les organes. Il faut considérer la dose reçue par l'organe, qu'il soit ou non dans le champ d'irradiation/Dose seuil? Relation dose-effet?
- Délai >5ans? Est un critère arbitraire. Etudier l'apparition dans le temps des tumeurs radio- induites en fonction du type histologique, de la dose reçue, de l'âge à l'irradiation...
- Les types tissulaires les plus sensibles :
 - Thyroïde – Système Nerveux Central – Tissus mésenchymateux et osseux
 - Les tumeurs radio-induites peuvent être bénignes ou maligne
- Facteurs de risque:
 - Age au moment de l'irradiation
 - Prédilection génétique – Rétinoblastome bilatéral – Syndrome de Li et

Fraumeni (p53) – (Neurofibromatose I) – ...

- Traitements associés (chimiothérapie)

- Pronostic des tumeurs radio-induites
 - Ces tumeurs doivent être traitées selon les protocoles en vigueur pour les tumeurs spontanées
 - Si le traitement est possible, le pronostic est le même que celui des tumeurs spontanées

VIII- CONCLUSION

Le succès de la radiothérapie dépend principalement de la dose totale délivrée de manière homogène au niveau de la tumeur. Toutefois, la délivrance de cette dose est limitée par la tolérance des tissus sains dans le volume irradié.

Deux types d'effets secondaires déterministes radio-induits (aigus et tardifs) sont surveillés lors de la mise en route d'une radiothérapie. Les réactions aiguës sont habituelles, souvent bruyantes mais réversibles. Cependant, les séquelles sont particulièrement considérées en raison de leurs caractères irréversibles et de leurs impacts sur la qualité de vie des patients traités.

L'indication de la radiothérapie et les doses administrées dépendent de la tumeur initiale et des traitements antérieurs mais également des risques de complications. Le risque zéro en radiothérapie n'existe pas. Toutefois, les indications indispensables et justifiées de la radiothérapie ne doivent pas être rejetées devant la crainte de complications

Ces données permettent au radiothérapeute d'adapter pour chaque cas le volume irradié, l'étalement et le fractionnement de son irradiation afin de pouvoir faire bénéficier le patient du meilleur rapport bénéfice/risque.

La notion d'équilibre bénéfice/risque repose sur le compromis entre l'efficacité maximale du contrôle tumoral et la minimisation des dommages aux tissus sains adjacents.

La prévention passe par:

- Le choix des indications
- La précision des volumes et le choix des doses
- Une technique performante.

Ainsi la radiothérapie moderne, si elle n'a pas augmenté de façon spectaculaire le contrôle local, a vu disparaître la majorité des complications graves et mutilantes.

IX- RESUME

L'efficacité de la radiothérapie dépend principalement de la dose totale délivrée de manière homogène au niveau de la tumeur. Cependant, la délivrance de cette dose est limitée par la tolérance des tissus sains dans le volume irradié. De ce fait la radiothérapie est responsable d'effets secondaires multiples répartis en deux types :

Les effets secondaires dits aigus ou précoces qui apparaissent en cours ou dans les jours suivant la fin du traitement (classiquement dans les 90 jours) et qui concerne les tissus à renouvellement rapide (muqueuse, moelle osseuse). La toxicité peut amener à interrompre le traitement en cas d'atteinte sévère mais elle est en règle transitoire.

Les effets secondaires dits tardifs, appelés aussi complications, qui peuvent apparaître plusieurs mois après la fin du traitement, voire plus tard. Ils peuvent être durables (on parle alors de séquelles). Ils touchent les tissus à renouvellement cellulaire lent (tissus sous cutanés, muscle, parenchymes).

Les complications de l'irradiation sont souvent spécifiques de l'organe irradié. La toxicité est plus ou moins marquée en fonction de chaque individu (profil de tolérance différent d'un patient à l'autre pour un traitement identique), des modalités de l'irradiation (volume de traitement, fractionnement, étalement), de la région anatomique traitée et des traitements associés (toxicité plus marquée en cas de chimioradiothérapie concomitante).

La surveillance de la toxicité en cours de traitement, à court et long termes fait partie intégrante de la prise en charge globale. Le traitement doit être soigneusement planifié à fin d'améliorer la qualité de vie des patients et de limiter les interruptions de traitement impactant la survie.

Les objectifs de ce travail :

- Etablir un protocole de surveillance régulière et systématique des patients en cours et après radiothérapie.
- Recueil standardisé des effets secondaires en fonction de chaque localisation irradiée.
- Améliorer leur prise en charge en proposant des conduites à tenir pratiques et bien adaptées et en collaborant éventuellement avec d'autres disciplines (Dermatologie, Chirurgie...)
- Proposer des conseils pratiques pour les patients et leurs familles à fin de minimiser la fréquence d'apparition de ces effets secondaires.